

Aus dem Institut für Pathologie
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg
(damaliger Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. med. F. Niedobitek)

Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Frage ulzerogener Kombinations-
effekte von Dexamethason und
Immobilisationsstreß bei der Ratte

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Dumke
aus Braunschweig

1976

1977

Aus dem Institut für Pathologie
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg
(damaliger Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. med. F. Niedobitek)

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage ulzerogener Kombinations- effekte von Dexamethason und Immobilisationsstreß bei der Ratte

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Dumke
aus Braunschweig

1976

Referent : Professor Dr. med. F. Niedobitek

Koreferent : Professor Dr. G. Palme

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 21.1.1977



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite 1
Material und Methodik	Seite 4
Ergebnisse	Seite 14
Diskussion	Seite 36
Zusammenfassung	Seite 46
Tabellen	Seite 50
Schrifttum	Seite 71

I. Einleitung

Das sogenannte Steroidulcus ist seit fast 30 Jahren Gegenstand klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen. Die Pathogenese ist noch nicht ganz aufgeklärt, obwohl einige mögliche Teilfaktoren intensiv untersucht wurden.

Klinische Beobachtungen der meisten Autoren (GRAY et al., 1953; HIRSCHOWITZ et al., 1955) legen einen Zusammenhang zwischen Kortikoidbehandlung und dem Auftreten von Magen- und Duodenalgeschwüren nahe. Andere Kliniker konnten keine Häufung von Ulzera unter dieser Therapie feststellen (KIRSNER, 1957; KIRSNER et al., 1956; MELTZER et al., 1958; WENDENBURG, 1967), wiesen jedoch auf die Möglichkeit der Reaktivierung abgeheilter Geschwüre bei Ulkusanamnese hin.

Im Tierversuch konnten bei 30-tägiger peroraler Glukokortikoidbehandlung bei Ratten keine Schleimhautläsionen erzeugt werden (RAUSCH-STROOMANN, 1965). Nur bei parenteraler Verabreichung hoher Kortikoiddosen gelang es, Ulzera im Drüsenmagen hervorzurufen (INGLE et al., 1951; BONFILS et al., 1957; LEVRAT et al., 1959). Diese Schwierigkeit, bei Laboratoriumstieren durch alleinige Glukokortikoidgabe Ulzera auszulösen, hat viele Untersucher veranlaßt, die Wirkung von Nebennierenrindenhormonpräparaten unter zusätzlichen verschiedenen Streßbedingungen zu erforschen (ROSSI et al., 1956; KOHALEWSKI, 1959; KOLLER, 1960; BRODIE et al., 1963; ROBERT et al., 1963; KUBO, 1968).

Streßulzera lassen sich bei der Ratte durch Immobilisation unter bestimmten Bedingungen reproduzierbar erzeugen. Dieses 1956 von ROSSI et al. beschriebene Modell ist in vielen Modifikationen zur Erforschung der Pathogenese des Streßulkus angewandt worden. Das Immo-

lisationsulkus kann als tierexperimentelles Äquivalent des menschlichen Streßulkus angesehen werden und soll nach BRODIE "psychogen" bedingt sein.

Neuere Untersuchungen zeigen, daß vagale und sympathische Impulse die Durchblutung der Magenschleimhaut bei Immobilisation verändern, sowie zur lokalen Ischämie und Mukosaschädigung führen (KLEIN et al., 1971). Die Folge ist eine Nekrose des Epithels. Die andauernde Wirkung des Magensaftes verstärkt diesen Prozeß. Eine Verstärkung streßbedingter Magenläsionen gelingt z.B. durch gleichzeitige Koffeingabe (EVERT et al., 1971), Adrenalectomie (BRODIE, 1960; SCHELLERER et al., 1974) und vorheriges Fasten (BRODIE et al., 1960). Andererseits konnte die Ulkushäufigkeit durch Vagotomie gesenkt werden (RITCHIE et al., 1971; BRODIE, 1962). Eine medikamentöse Verminderung der streßbedingten Ulzera gelang ferner durch Psychopharmaka (BLUM et al., 1966; SCHUMPELICK et al., 1974; BRODIE, 1962), somatotropes Hormon (SELYE, 1951; VANAMEE et al., 1971), vasodilatatorische Substanzen (BRODIE et al., 1971) und durch kurzfristige Kortikoidgaben (BONFILS et al., 1957; ROBERT et al., 1966).

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß von Dexamethason auf das Immobilisationsulkus der Ratte untersucht werden. Dexamethason ist ein häufig angewandtes Kortikoid und nimmt hinsichtlich der Ulzerogenität eine Mittelstellung unter den NNR-Hormonen ein (GRABNER, 1972). Aus zahlreichen, im Schrifttum niedergelegten Ergebnissen ist die magenschleimhautschädigende Wirkung des Streß bei Ratten bekannt, so daß bei Anwendung von Dexamethason und Immobilisationsstreß ein Summationseffekt und somit bei Abstufung von Dosierungen und Streßintensitäten eine verfeinerte Aussage über die Wirkung des Dexamethasons zu erwarten ist.

In einem akuten Versuchsteil sollen unterschiedliche Dexamethason-dosen zu verschiedenen Zeiten vor der Tötung der Tiere appliziert werden. Neben dem akuten Versuch mit einmaliger Applikation schien es sinnvoll, die Wirkung langfristiger Dexamethasongaben in einem chronischen Versuch zu prüfen. Wegen der in der Humanmedizin häufigen Anwendung hoher Kortikoiddosen über wenige Tage schalteten wir zwischen dem akuten und chronischen Versuch einen subakuten Versuch mit Dexamethasongabe über drei Tage ein.

II. Material und Methodik

1.) Material

Als Versuchstiere dienten 489 männliche weiße Wistarratten des Stammes AF-Hannover. Die Ratten wurden in Gruppen von jeweils 10 Tieren in Plastikkäfigen mit Drahtdeckel gehalten. In die Boxen wurden Weichholzspäne eingestreut, die täglich gewechselt wurden. Als Kortikoid wurde Dexamethason-21-Orthophosphat in Form des Na-Salzes verwandt.

2.) Methodik

- A. Die Versuche begannen nach einer Adaptationszeit von 4-6 Tagen nach Lieferung der Tiere. Während einer vorbereitenden Hungerperiode setzten wir die Tiere in Drahtkäfige, durch deren Boden aus Maschendraht Kotpartikel durchfallen konnten. Sie erhielten Wasser ad libitum. Wie in Vorversuchen ermittelt, war der Magen nach einer 24-stündigen Fastenperiode nahezu vollständig entleert. Die Pufferlösung des Futters auf den Magensaft wurde auf diese Weise vermieden. Die Ratten, welche einen Immobilisationsstreß unterzogen wurden, kamen nach 20-stündigem Hungern in einen zylindrischen Drahtkäfig mit einem Volumen von 225 ml, dessen eines Ende durch eine Metallplatte verschlossen war. Das andere Ende war mit einem Gummistopfen verschlossen. Durch die parallel verlaufenden Metallstäbe konnten die Tiere ihre Extremitäten hindurchstecken. Die Käfige hingen an Drahtbügeln frei schwebend. Die Immobilisationsdauer betrug 4 Stunden.
- B. Die Tötung der Tiere erfolgte durch Anlegen eines doppelseitigen Pneumothorax, nachdem die Ratten in einem Glasgefäß durch Äther narkotisiert worden waren. Das Abdomen wurde breit eröffnet, inspiiziert, der Magen mittels kleiner Klemmen am distalen Oesopha-

gus und proximalen Duodenum verschlossen und magenfern der Klemmen abgetrennt und entnommen. Zur besseren Entfaltung füllten wir den Magen mit 3-4 ml physiologischer Kochsalzlösung und schnitten ihn längs der großen Kurvatur auf. Der Magen wurde mit Stecknadeln auf Korkplatten aufgespannt und evtl. vorhandene Futterreste vorsichtig mit Wasser abgespült.

Die Beurteilung erfolgte mittels eines Lupenmikroskopes auf Erosionen oder Ulzera durch ein und denselben Untersucher ohne Kenntnis der Versuchsanordnung. Zur Differentialdiagnose der Schleimhautläsionen führten wir histologische Untersuchungen durch. Grundsätzlich wurden von mindestens 2 Mägen jeder Gruppe histologische Schnitte angefertigt. Dazu fixierten wir die aufgespannten Mägen 20 Stunden in 4 %-iger neutraler Formalinlösung und fertigten Schnitte aus der Grenze parallel zwischen Vor- und Drüsenmagen, der kleinen Kurvatur oder der zu untersuchenden Läsionen an. Die Färbung erfolgte mit Hämatoxylin- Eosin und PAS.

- C. Die Schleimhautläsionen des Drüsenmagens teilten wir in 5 Schweregrade ein (s. Tab. 1) und gaben der jeweiligen Läsion eine bestimmte Wertpunktzahl. Multiple Erosionen (mehr als 6) wurden einheitlich mit 7 Punkten bewertet. Die höchste Wertpunktzahl legten wir mit 60/Tier fest. Als Erosion bezeichneten wir Schleimhautdefekte des Grübchenteils, Ulzera dagegen bezogen mehr oder weniger große Teile des Drüsenkörpers ein.

Tabelle 1: Wertpunkte der Läsionen des Drüsenmagens

Hämorrhagische Einzelerosion	je	1 Punkt
multiple (mehr als 6) Erosionen		7 Punkte
streifenförmige Erosion	je	8 Punkte
Einzelulkus	je	15 Punkte
streifenförmiges Ulkus	je	20 Punkte

Als Wertpunktzahl - im folgendem WPZ genannt - wird die Summe der Wertpunkte eines Tieres bezeichnet; z.B. ergeben 3 Einzelerosionen und 1 Ulkus nach Tabelle 1 eine WPZ von 18. Unter durchschnittlicher Wertpunktzahl wird die Summe aller Wertpunkte einer Gruppe dividiert durch die Anzahl der Tiere dieser Gruppe verstanden. In diese Berechnung gehen also auch Tiere ohne Magenschleimhautläsionen ein.

- D. Dexamethason lag in steriler wässriger Lösung vor und wurde intraperitoneal injiziert. Die jeweils erforderliche Dexamethasondosis applizierten wir immer in 1 ml Injektionslösung. Alle Injektionen erfolgten im Hauptversuch am Vormittag.

E. Vorversuche

In Vorversuchen wurde auf Trend die Wirkung einmaliger, unterschiedlich hoher Dexamethasondosen zu verschiedenen Zeiten vor Tötung der Versuchstiere geprüft (s. Tab. 2), und bereits die Auswirkung eines zusätzlichen Stresses untersucht. Wir verwendeten 4 verschiedene Dexamethasondosen (0,5; 1,0; 5,0 und 10,0 mg/kg Körpergewicht).

Zur Prüfung wiederholter Gaben wurden 3 Tage lang 5,0 mg/kg Dexamethason verteilt auf 2 Einzelinjektionen pro Tag verabreicht. Die letzte Applikation erfolgte 12 Stunden vor der Tötung. Eine Tiergruppe wurde zusätzlich immobilisiert.

Die Ergebnisse der Vorversuche sind in Tabelle 2 und 3 zusammengefaßt.

Tabelle 2: Einmalige Applikation

Gruppen-Nr.	Tierzahl	Hungern	Streß	Dexamethason- dosis in mg/kg	Zeitpunkt der Dexam.- Gabe vor Tötung	Anzahl der Tiere mit Schleimhautläsionen	durchschn. MPZ
1	10	---	---	---	---	0	0
2	6	+	---	0,5	4 Std.	4	8,1
3	6	+	+	0,5	4 Std.	6	6,6
4	12	+	---	0,5	24 Std.	5	1,75
5	6	+	---	1,0	4 Std.	5	13,6
6	6	+	+	1,0	4 Std.	5	11,3
7	6	+	---	1,0	24 Std.	4	1,67
8	6	+	+	1,0	24 Std.	5	7,0
9	6	+	---	5,0	4 Std.	4	1,67
10	6	+	+	5,0	4 Std.	4	10,5
11	6	+	---	5,0	24 Std.	1	0,33
12	6	+	+	5,0	24 Std.	5	1,3
13	6	+	---	5,0	8 Std.	2	1,3
14	6	+	---	10,0	8 Std.	4	1,0
15	6	+	+	10,0	8 Std.	3	1,0
+ 16	10	+	---	---	---	6	1,3
+ 17	10	+	+	---	---	9	6,8

+ Zwei unbehandelte Gruppen aus dem Hauptversuch, eine mit 24-stündiger Hungerperiode und die andere mit zusätzlichem Streß während der letzten 4 Stunden wurden hier zum Vergleich in der Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3: Applikation über 3 Tage

Gruppen- Nr.	Tierzahl	Hungern	Streß	Läsionshäufig- keit pro Gruppe	Dexamethasondosis gesamt in mg/Kg	Durchschn. WPZ
18	6	---	---	6	15	3,0
19	6	+	---	6	15	4,5
20	6	+	+	6	15	6,1

Als Basis der Vorversuche können die nicht mit Dexamethason behandelten Kontrollgruppen 1,16 und 17 angesehen werden. Hierbei ergibt sich, daß die Tiere durch 24-stündiges Hungern (Gruppe 16) Erosionen der Magenschleimhaut entwickeln, die durch zusätzliche Immobilisation (Gruppe 17) erheblich verstärkt werden. Diese Verstärkung wurde jedoch unter Dexamethason nur teilweise sichtbar.

Für die Hauptversuche erschienen die beiden niedrigsten Dosierungen (0,5 mg/kg und 1,0 mg/kg Dexamethason) sinnvoll, da sich unter dieser Medikation eine starke Schädigung der Magenschleimhaut ergab (Gruppe 2 und 5). Bemerkenswert war, daß die Höchstdosis von 10 mg/kg Dexamethason (Gruppe 14) eine wesentlich geringere Schädigung der Schleimhaut bewirkte, so daß zur Überprüfung dieses Trends diese Dosis zusätzlich für den Hauptversuch gewählt wurde.

Die Auswirkungen von Dexamethason auf die Magenschleimhaut waren auch vom Zeitpunkt der Applikation vor der Tötung abhängig. Die stärksten Schleimhautalterationen traten nach kurzer Einwirkungszeit (4 Stunden) auf, während eine Applikation 24 Stunden vor der Tötung relativ geringere Effekte zeigte.

Eine wiederholte Applikation von 5 mg/kg Dexamethason an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit der letzten Injektion 12 Stunden vor der Tötung

(Gruppen 18, 19 und 20) führte zu einer stärkeren Schleimhautschädigung als eine vergleichbare einmalige Applikation (Gruppe 13). Bemerkenswert ist hierbei, daß auch Tiere, die nicht gehungert hatten (Gruppe 18), Erosionen entwickelt hatten (vgl. Gruppe 1).

F Gruppeneinteilung der Versuchstiere im Hauptversuch
(Tabellen 4, 5 und 6)

Im Hauptversuch applizierten wir die schon in den Vorversuchen verwandten beiden niedrigen Dosierungen (0,5 und 1,0 mg/kg Dexamethason) und die extrem hohe Dosis von 10,0 mg/kg.

Im akuten Versuch erfolgte eine einmalige Injektion 4, 8 oder 24 Stunden vor der Tötung. Vergleichbare Gruppen wurden in alphabetischer Reihenfolge mit großen Buchstaben bezeichnet. So erhielten die Kontrollgruppe des akuten Versuchs die Bezeichnung A, Tiere, bei denen eine einmalige Injektion vier Stunden vor der Tötung erfolgte, den Gruppenbuchstaben B und Versuchstiere mit einmaliger Dexamethasongabe acht Stunden vor der Tötung den Buchstaben C. Bei einmaliger Injektion 24 Stunden vor der Tötung bekamen die Versuchstiergruppen die Bezeichnung D.

Die Tiere der Gruppe E (subakuter Versuch) erhielten an drei aufeinanderfolgenden Tagen im Abstand von 24 Stunden eine Injektion von 0,5, 1,0 und 10,0 mg/kg Dexamethason, insgesamt also 1,5, 3,0 und 30,0 mg/kg. Nach der letzten Injektion erfolgte eine abschließende 24-stündige Hungerperiode.

Im chronischen Versuch erhielten die Versuchstiere täglich eine Injektion von 0,5 mg/kg Dexamethason (Gesamtdosis 7,5 bzw. 26,5 mg/kg). Auch hier erfolgte die letzte Injektion unmittelbar vor einer 24-stündigen Nahrungskarenz. Die Gruppe F wurde 15 Tage, die Gruppe G 53 Tage vorbehandelt.

Zusätzlich zum Gruppenbuchstaben erhielten alle mit Dexamethason behandelten Gruppen der verschiedenen Versuchsteile eine Dosierungskennzahl: 1 = 0,5 mg/kg, 2 = 1,0 mg/kg und 3 = 10 mg/kg Dexamethason.

Alle nicht immobilisierten Tiere erhielten zur Gruppen- und Dosis-kennzeichnung zusätzlich den Buchstaben a, alle immobilisierten Ratten den Buchstaben b. Versuchstiere, die weder einer Nahrungskarenz noch einer Immobilisation unterzogen wurden, erhielten keinen Zusatzbuchstaben. Hierbei handelt es sich um zwei Tiergruppen (E 2 und G 1), die aus einem parallel durchgeführten Untersuchungsprogramm stammen und von uns nur hinsichtlich des Unterschiedes zu den Tieren mit vorausgehender 24-stündiger Nahrungskarenz ausgewertet wurden.

Sieben Tiergruppen injizierten wir täglich 1 ml physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal. Anstelle der Dosisbezeichnung wurden sie mit dem Buchstaben x gekennzeichnet.

Bei den Vorversuchen hatte sich gezeigt, daß eine hohe Dexamethasondosis (10 mg/kg 8 bzw. 24 Stunden vor der Tötung gegeben) offensichtlich zu einer Verminderung der Mukosaläsionen führte. Diese Tendenz wurde in einem zweiten Hauptversuch, der im folgenden mit ⁺ gekennzeichnet ist, überprüft. Da dieser Versuchsteil 5 Monate später durchgeführt wurde, und wir davon ausgehen mußten, daß eine andere Versuchstierpopulation mit unterschiedlicher Empfindlichkeit vorlag, wurden neue Kontrollgruppen ohne Injektion und mit Kochsalzinjektion erforderlich.

Tabelle 4: Gruppeneinteilung für den akuten Versuch

Bezeichnung	1 mal tgl. ip. Inj.	Hunger (Std.)	Streß	Zeitraum von Inj. bis Tötung	Tierzahl
A o a	---	24	---	---	10
A o b	---	24	+	---	10
B x a	1 ml phys. NaCl-Lsg.	24	---	4 Std.	10
B 1 a	0,5 mg/kg Dexamethas.	24	---	4 Std.	10
B 1 b	" " "	24	+	4 Std.	10
B 2 a	1,0 mg/kg Dexamethas.	24	---	4 Std.	10
B 2 b	" " "	24	+	4 Std.	10
D 1 a	0,5 mg/kg Dexamethas.	24	---	24 Std.	10
D 1 b	" " "	24	+	24 Std.	10
D 2 a	1,0 mg/kg Dexamethas.	24	---	24 Std.	10
D 2 b	" " "	24	+	24 Std.	10

A o a ⁺	---	24	---	---	10
A o b ⁺	---	24	+	---	10
B x a ⁺	1 ml phys. NaCl-Lsg.	24	---	4 Std.	10
B x b ⁺	" " "	24	+	4 Std.	10
B 3 a ⁺	10,0 mg/kg Dexamethas.	24	---	4 Std.	10
B 3 b ⁺	" " "	24	+	4 Std.	10
C x a ⁺	1 ml phys. NaCl-Lsg.	24	---	8 Std.	10
C 3 a ⁺	10,0 mg/kg Dexamethas.	24	---	8 Std.	10
C 3 b ⁺	" " "	24	+	8 Std.	10
D x a ⁺	1 ml phys. NaCl-Lsg.	24	---	24 Std.	10
D x b ⁺	" " "	24	+	24 Std.	10
D 3 a ⁺	10,0 mg/kg Dexamethas.	24	---	24 Std.	10
D 3 b ⁺	" " "	24	+	24 Std.	10

Die mit ⁺ bezeichneten Versuche wurden 5 Monate später durchgeführt.

Tabelle 5: Gruppeneinteilung für den subakuten Versuch

Bezeichnung	tgl. 1 mal Inj. von Dexamthas.	Hunger	Streß	Tierzahl
E 2	1,0 mg/kg	---	---	6
E 1 a	0,5 mg/kg	+	---	10
E 1 b	" " "	+	+	10
E 2 a	1,0 mg/kg	+	---	10
E 2 b	" " "	+	+	10
E 3 a ⁺	10,0 mg/kg	+	---	10
E 3 b ⁺	" " "	+	+	10

Tabelle 6: Gruppeneinteilung für den chronischen Versuch

Bezeichnung	tgl. 1 mal ip. Inj.	Hunger	Streß	Versuchsdauer in Tagen	Tierzahl
F 1 a	0,5 mg/kg Dexamethas.	+	---	15	10
F 1 b	" " "	+	+	15	10
G o a	---	+	---	53	10
G x a	1 ml phys. NaCl-Lsg.	+	---	53	10
G 1	0,5 mg/kg Dexamethas.	---	---	53	5
G 1 a	" " "	+	---	53	10
G 1 b	" " "	+	+	53	10

Die Tiere wurden zu Versuchsbeginn gewogen.

Akuter Versuch: 200 - 285 g

Subakuter Versuch: 205 - 250 g

Chronischer Versuch: 190 - 245 g

Die Ratten des chronischen Versuchs wurden auch zu Versuchsende gewogen.

Die Trink- und Futtermenge wurde gemessen.

- G. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY und dem H-Test nach KRUSKAL und WALLIS jeweils nach den Wertpunktzahlen der einzelnen Tiere. Signifikanz wurde angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0,05 lag.

III. Ergebnisse:

A. Allgemeines:

1. Verhalten der Tiere:

Zu Beginn der Immobilisation kam es zu einer gesteigerten motorischen Aktivität. Die Tiere versuchten rückwärts wieder aus dem Käfig herauszukriechen und nagten an den Gitterstäben. Vegetative Funktionen waren gesteigert (stark beschleunigte Atmung, sofortige Defäkation und Miktion). Nach etwa 10 Minuten beruhigten sich die Ratten merklich, streckten die Extremitäten durch die Gitterstäbe und atmeten wieder langsamer.

Bei der täglichen intraperitonealen Injektion wurden neben heftiger Gegenwehr die gleichen Funktionsstörungen beobachtet. Eine Gewöhnung an diese tägliche Prozedur trat nicht ein.

2. Letalität:

Wir verloren 1 Tier des subakuten Versuchs, das wegen Kannibalismus nicht untersucht werden konnte. Während des chronischen Versuchs über 53 Tage starben 5 der Versuchstiere. Bei einer Ratte stellten wir eine schwere Peritonitis, bei 2 anderen bronchopneumonische Veränderungen fest. Die übrigen Tiere konnten wegen Kannibalismus nicht ausreichend untersucht werden. In beiden Fällen fanden sich jedoch keine Lungenveränderungen.

3. Makroskopische Befunde:

Nach langdauernder Dexamethasonapplikation sahen wir eine intensive Verfettung der Leber, eine erhebliche Verkleinerung der Nebennieren und häufig petechiale Blutungen in der viszerale Pleura. Das Fell wurde struppig und zeigte einzelne kahle Stellen.

4. Gewichtsverhalten und Futterverbrauch im chronischem Versuch:

(s. Tabelle 7)

Alle mit Dexamethason behandelten Tiere nahmen an Gewicht ab. Nach 15-tägiger Behandlung (F 1 a und F 1 b) betrug die durchschnittliche Differenz zum Ausgangsgewicht 45,5 g bzw. 38 g pro Tier oder 21 bzw. 17,5 %. Die Ratten der 53 Tage behandelten Gruppen (G 1 a und G 1 b) nahmen im Durchschnitt 52 bzw. 32 g ab. Die prozentuale Gewichtsabnahme betrug hier 25,4 bzw. 16,1 % des Ausgangsgewichtes. Im Gegensatz dazu stieg das Gewicht der nicht behandelten Gruppen (G 0 a und G X a) um 95,5 und 105,5 g an (41,5 und 52,6 %). Der stärkste Gewichtsverlust erfolgte in den ersten Tagen der Kortikoidbehandlung, in den darauffolgenden 6 Wochen kam es zu keiner größeren Abnahme mehr.

Gleichsinnig verhielt sich die Futter- und Wasseraufnahme der Tiere. Gegenüber der Kontrollgruppe verbrauchten die behandelten Ratten deutlich weniger. Die durchschnittliche Trinkmenge betrug 25,9 bis 28,4 ml/Tier und Tag Wasser im Vergleich zu 32,3 ml der Kontrolltiere. Der Festfutterverbrauch zwischen 16,7 g und 17,7 g pro Tier und Tag lag deutlich unter dem Verbrauch von 22,8 g bei den unbehandelten Kontrolltieren (s. Tabelle 7).

Die Tiere der 53 Tage behandelten Gruppen nahmen durchschnittlich etwas weniger Futter, aber ein wenig mehr Wasser zu sich als die 15 Tage behandelten Ratten.

Tabelle 7: Gewichte der Tiere im chronischen Versuch unter Dexamethasonbehandlung (0,5 mg/kg) im Vergleich zu unbehandelten Kontrollgruppen

	durchschn. Anfangsgewicht	Endgewicht	Differenz in g und in %
Gruppe F 1 a (15 Tage)	216,5 g	171 g	- 45,5 g - 21 %
Gruppe F 1 b (15 Tage)	217 g	179 g	- 38 g - 17,5 %
Gruppe G o a (53 Tage)	230,5 g	326 g	+ 95,5 g + 41,5 %
Gruppe G x a (53 Tage)	200,5 g	306 g	+105,5 g + 52,6 %
Gruppe G 1 b (53 Tage)	199 g	167 g	- 32 g - 16,1 %
Gruppe G 1 a (53 Tage)	205 g	153 g	- 52 g - 25,4 %

Durchschnittliche Wasser- und Futteraufnahme der Tiere im chronischen Versuch:

G x a	22,8 g / Tier / Tag	22,3 ml Wasser / Tier / Tag
F 1 a	17,7 g / Tier / Tag	25,9 ml Wasser / Tier / Tag
F 1 b	17,2 g / Tier / Tag	25,9 ml Wasser / Tier / Tag
G 1 a	16,8 g / Tier / Tag	28,4 ml Wasser / Tier / Tag
G 1 b	16,7 g / Tier / Tag	26,5 ml Wasser / Tier / Tag

B. Die Magenschleimhaut unter Dexamethason- und Streßeinfluß:

1. Makroskopische Befunde:

Erosionen der Magenschleimhaut konnten wir mit bloßem Auge schon an ihrem hämorrhagischen Charakter erkennen. Sie waren bis stecknadelkopfgroß und überwiegend auf den Faltenkämmen verteilt. Ulzera zeichneten sich durch ihre größere Ausdehnung in Tiefe und Breite aus. Streifenförmige Erosionen oder Ulzera waren immer in Längsrichtung des Magens angeordnet.

Die Läsionen lagen stets im Drüsenmagen. Das Antrum wurde selten, der Vormagen nie betroffen. Das Duodenum blieb frei von makroskopisch erkennbaren Veränderungen. Wir sahen keine Perforationen.

2. Mikroskopische Befunde:

Alle Erosionen und Ulzera hatten den Charakter einer hämorrhagischen Schleimhautnekrose von verschiedenem Ausmaß. Sie zeigten keine zelluläre Reaktion. Die noch im Schleimhautverband liegenden Nekrosen zeigten eine verstärkte Eosinfärbbarkeit und pyknotische Kerne. Zur angrenzenden Schleimhaut fand sich eine hämorrhagische Randzone, die bei der Ulzeration häufig von einer Fibrinexsudation begleitet war. In diesem Bereich waren die Kapillaren teilweise erweitert. Die übrige Mukosa zeigte einen normalen Aufbau sowohl bei behandelten als auch unbehandelten Tieren.

3.a) Akuter Versuch (siehe Tabelle 8):

Von den Kontrollgruppen erhielten zwei keine Injektionen; die eine hungerte 24 Stunden (A 0 a), und die andere wurde nach einer 20-stündigen Hungerperiode 4 Stunden immobilisiert (A 0 b). Die dritte Gruppe hungerte 24 Stunden und bekam 4 Stunden vor der Tötung 1 ml physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert (B x a).

Von den nur hungernden Ratten entwickelten 6 Tiere 1-3 Einzelerosionen. Vier Versuchstiere zeigten keine Schleimhautläsionen. Die durchschnittliche WPZ betrug 1,3. Bei zusätzlicher Injektion von Kochsalzlösung 4 Stunden vor der Tötung fanden wir bei 8 Tieren Erosionen; in 4 Fällen bis zu 4 Einzelerosionen, bei drei Tieren multiple Erosionen (mehr als 6) und zweimal Einzelulzera. Die durchschnittliche WPZ dieser Gruppe betrug 7,9 (B x a). Die Ratten der Gruppe A 0 b (keine Inj., aber Streß) entwickelten in 90 % Schleimhautläsionen. Bei 7 Tieren sahen wir 1-3 Einzelerosionen, einmal multiple Erosionen und zweimal je eine streifenförmige Erosion. Bei 2 Ratten fanden wir je ein Einzelulkus. Hier betrug die durchschnittliche WPZ 6,8. Bei der Gruppe B 1 a (0,5 mg/kg Dexa. 4 Std. vor Tötung, kein Streß) zeigten alle Ratten Schleimhautläsionen: In 6 Fällen bis zu 5 Erosionen, bei 4 Tieren multiple Erosionen (mehrmals 6). Zweimal sahen wir je eine streifenförmige Erosion, einmal ein Einzelulkus. Im Vergleich zur Kontrollgruppe B x a (WPZ 7,9) fanden wir hier keine wesentliche Veränderung der durchschnittlichen WPZ (8,3). Auch bei zusätzlichem Streß (B 1 b) blieben die Mukosaläsionen praktisch gleich. Acht Tiere der zuletzt genannten Gruppe entwickelten bis zu 6 Erosionen, einmal multiple Erosionen. Je 2 Ratten zeigten 1 streifenförmige Erosion und 1 Ulkus. Die durchschnittliche WPZ betrug 8,2.

Bei Verdoppelung der Kortikoiddosis (1,0 mg/kg Dexa.) entwickelten alle Tiere Schleimhautläsionen (B 2 a). Neun Ratten dieser Gruppe zeigten 1-3 Erosionen, ein Tier mehr als 6 Erosionen. Ein Ulkus sahen wir 5 mal. Die durchschnittliche WPZ stieg auf 10,8. Bei zusätzlichem Immobilisierungsstreß (B 2 b) sahen wir keine Änderung gegenüber den nicht gestressten Tieren. Wir fanden 2 mal multiple und 8 mal bis zu 6 Erosionen. Drei Ratten hatten Ulzera entwickelt. Die durchschnittliche WPZ zeigte mit 10,7 das gleiche Ergebnis wie ohne Streß.

Bei der Gruppe D applizierten wir Dexamethason 24 Stunden vor der Tötung. Nur 7 Tiere der Gruppe D 1 a (0,5 mg/kg Dexa., kein Streß) zeigten Schleimhautläsionen, sechsmal 1-6 Erosionen und 1 mal mehr als 6 Erosionen. Ein Tier hatte 1 Ulkus entwickelt. Die durchschnittliche WPZ von 4,2 lag nur halb so hoch wie die der vergleichbaren Gruppe B 1 a (gleiche Kortikoiddosis 4 Stunden vor Tötung). Alle Ratten der Gruppe D 1 b (zusätzlicher Streß) zeigten Erosionen, die in 3 Fällen multiple auftraten. Wir sahen bei 3 Tieren 1-2 Ulzera. Die durchschnittliche WPZ stieg mit 12,0 gegenüber den nicht gestreßten Ratten dieser Gruppe deutlich an. Die Schwere der Schleimhautnekrosen war auch im Vergleich zur Gruppe B 1 b (gleiche Dexamethasonmenge 4 Stunden vor der Tötung und Streß) stärker ausgeprägt.

Bei höherer Dosis (1,0 mg/kg Dexa.) 24 Stunden vor der Tötung (D 2 a) fanden wir bei 80 % der Tiere Erosionen, die einmal multiple auftraten. Wir sahen in einem Fall 1 Ulkus. Die durchschnittliche WPZ betrug 3,8 und lag um über die Hälfte niedriger als bei der Gruppe B 2 a (gleiche Dosis 4 Stunden vor der Tötung). Gegenüber der Gruppe D 1 a stellten wir praktisch keine Veränderung der Häufigkeit und Schwere der Schleimhautnekrosen fest. Bei zusätzlicher Immobilisation zeigten 90 % der Tiere Erosionen (D 2 b), davon 3 mal multiple und 6 mal bis zu 6 Erosionen. Je 1 Ulkus sahen wir bei 3 Ratten. Die durchschnittliche WPZ lag mit 9,4 mehr als doppelt so hoch wie bei den nicht gestreßten Tieren (D 2 a), aber niedriger als in Gruppe D 1 b (kleinere Dosis).

Tabelle 8: Ergebnisse des akuten Versuches:
(Statistische Auswertung s. S. 24 Tabelle 9)

Gruppe		Anzahl der Tiere mit Läsionen	%	Wertpunktdurch- schnitt/Tier
A 0 a	(10)	6	60	1,3
A 0 b	(10)	9	90	6,8
B X a	(10)	8	80	7,9
B 1 a	(10)	10	100	8,3
B 1 b	(10)	9	90	8,2
B 2 a	(10)	10	100	10,8
B 2 b	(10)	10	100	10,7
D 1 a	(10)	7	70	4,2
D 1 b	(10)	10	100	12,0
D 2 a	(10)	8	80	3,8
D 2 b	(10)	9	90	9,4
A 0 a ⁺	(10)	9	90	7,8
A 0 b ⁺	(10)	7	70	1,7
B X a ⁺	(10)	10	100	12,9
B X b ⁺	(10)	10	100	14,7
B 3 a ⁺	(10)	9	90	3,7
B 3 b ⁺	(10)	10	100	12,2
C X a ⁺	(10)	8	80	6,3
C 3 a ⁺	(10)	8	80	2,5
C 3 b ⁺	(10)	8	80	3,7
D X a ⁺	(10)	6	60	0,9
D X b ⁺	(10)	8	80	2,6
D 3 a ⁺	(10)	10	100	9,1
D 3 b ⁺	(10)	8	80	4,6

3.b) Akuter Versuch (Spätere Untersuchungsserie)

Die Kontrollgruppen der 5 Monate später (im Herbst) durchgeführten Versuche zeigten eine Umkehrung der früheren Ergebnisse (vgl. Tab. 4 und 8). Acht Tiere entwickelten bis 5 Erosionen, 2 Ratten zusätzlich 1-2 Ulzera. Bei einem Tier sahen wir multiple Erosionen (A 0 a ⁺). Bei zusätzlicher Immobilisation blieben entgegen dem zu erwartenden Ergebnis sogar 3 Mägen frei von Mukosaläsionen. Die übrigen Ratten bekamen 1-5 Erosionen (A 0 b ⁺). Die durchschnittliche WPZ lag mit 1,7 erheblich unter der nur hungernden Kontrollgruppe (7,9).

Bei Injektion von 1 ml phys. Kochsalzlösung 4 Stunden vor der Tötung entwickelten alle Versuchstiere Schleimhautnekrosen, 2 mal multiple Erosionen und 2 mal 1-2 Ulzera (B x a ⁺). Bei zusätzlichem Streß (B x b ⁺) sahen wir bei allen Ratten 1-6 Erosionen und bei 5 Tieren noch 1-2 Ulzera. Die durchschnittliche WPZ dieser Gruppe lag mit 14,7 etwas höher als bei den nicht gestreßten Ratten (12,9). Wenn die höchste Dexamethasondosis (10,0 mg/kg pro Tier) 4 Stunden vor der Tötung injiziert wurde (B 3 a ⁺), verringerte sich die durchschnittliche WPZ auf 3,7 gegenüber den mit Kochsalz behandelten Tieren ohne Immobilisation (B x a ⁺).

Ein Tier der Gruppe (B 3 a ⁺) (10,0 mg/kg Dexa. 4 Std. vor Tötung, kein Streß) zeigte keine Mukosaläsionen. Acht Tiere entwickelten 2-6 Erosionen, 1 Tier multiple. Bei Immobilisation (B 3 b ⁺) sahen wir jedoch eine Steigerung der durchschnittlichen WPZ im Vergleich zu den nicht gestreßten Tieren (B 3 a ⁺): Neun Ratten entwickelten 2-6, 1 multiple Erosionen. 4 Tiere zeigten 1-2 Ulzera. Die durchschnittliche WPZ betrug 12,2.

Wenn die Kochsalzinjektion 8 Stunden vor der Tötung erfolgte ($C \times a^+$), waren die Mukosaläsionen bei den nur hungernden Tieren weniger stark als bei Injektion 4 Stunden später ($B \times a^+$). Von 10 Tieren entwickelten acht 1-5 und ein Tier multiple Erosionen. Eine Ratte zeigte 1 streifenförmige Erosion und eine andere 1 Ulkus. Die durchschnittliche WPZ betrug 6,3. Sie verringerte sich weiter (2,5), wenn an Stelle von Kochsalz die höchste Dexamethasonmenge (10,0 mg/kg) injiziert wurde ($C \times 3 a^+$). Zwei dieser Tiere entwickelten keine Mukosaläsionen, die übrigen acht 1-6 Erosionen. Bei Immobilisation ($C \times 3 b^+$) stieg die durchschnittliche WPZ nur gering an (3,7). Von 10 Ratten zeigten acht 1-6 Erosionen und eine zusätzlich 1 Ulkus.

Wir sahen eine weitere Verminderung der Schleimhautschädigung, wenn die NaCl-Injektion 24 Stunden vor der Tötung erfolgte ($D \times a^+$ und $D \times b^+$). Vier der nicht immobilisierten Tiere ($D \times a^+$) blieben frei von Schleimhautläsionen, die übrigen 6 zeigten 1-3 Erosionen. Die durchschnittliche WPZ von 0,9 stieg bei zusätzlichem Streß ($D \times b^+$) nur etwas an (2,6). Die Ratten der Gruppe $D \times b^+$ entwickelten bis auf zwei 1-3 Erosionen, bei einem Tier beobachteten wir dazu 1 Ulkus. Wenn wir an Stelle von Kochsalz die höchste Dexamethasondosis (10,0 mg/kg) applizierten ($D \times 3 a^+$ und $D \times 3 b^+$), sahen wir bei allen nicht immobilisierten Versuchstieren ($D \times 3 a^+$) Magenerosionen, bei neun 1-6, bei einer multiple Erosionen. Je eine Ratte zeigte eine streifenförmige Erosion, ein Ulkus und 2 Ulzera, von denen eines streifenförmig entwickelt war. Die durchschnittliche WPZ lag mit 9,1 fast doppelt so hoch wie bei der immobilisierten Versuchstiergruppe mit 4,6 ($D \times 3 b^+$). In dieser Gruppe blieben zwei Tiere frei von Magenläsionen. Bei 7 Tieren sahen wir 1-4 Erosionen, ein Tier zeigte zusätzlich 1 Ulkus. Ein Versuchstier entwickelte lediglich 1 Ulkus. Beim Vergleich der Tiergruppen, die die hohe Kortikoid-

dosis zu verschiedenen Zeiten vor der Tötung erhielten, mit den entsprechenden Kontrollen fiel auf, daß bei den nicht gestreßten Tieren die Schwere der Mukosaläsionen bei Injektion 4 und 8 Stunden vor der Tötung gegenüber den Kontrollgruppen deutlich verringert ist. Bei Kortikoidapplikation 24 Stunden vor der Tötung verstärkten sich die Schleimhautläsionen gegenüber der Kontrollgruppe erheblich ($B\ 3\ a^{+}/B\ x\ a^{+}$, $C\ 3\ a^{+}/C\ x\ a^{+}$ und $D\ 3\ a^{+}/D\ x\ a^{+}$). Keine wesentliche Änderung der Schwere und Häufigkeit der Erosionen sahen wir bei den dexamethasonbehandelten Tieren mit Streß im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Applikation 4 Stunden vor der Tötung ($B\ 3\ b^{+}/B\ x\ b^{+}$), eine Zunahme der durchschnittlichen WPZ bei Dexamethasongabe 24 Stunden vor der Tötung ($D\ 3\ b^{+}/D\ x\ b^{+}$).

Die statistische Auswertung erfolgte nach den Wertpunktzahlen der einzelnen Tiere mit Hilfe des U-Tests nach WILCOXON, MANN und WHITNEY. Die Tiergruppen wurden nach verschiedenen Gesichtspunkten verglichen.

1. Vergleich der gestreßten und der nicht gestreßten Tiere.
2. Vergleich der Tiere mit verschiedenen Kortikoiddosierungen innerhalb der Gruppen B und D.
3. Vergleich der Tiere, die die gleiche Kortikoiddosis 4 oder 24 Stunden vor der Tötung erhielten ($D\ 1\ a / B\ 1\ a$, $D\ 1\ b / B\ 1\ b$, $D\ 2\ a / B\ 2\ a$, $D\ 2\ b / B\ 2\ b$).
4. Vergleich der Gruppe B X a (Kochsalzlösung 4 Stunden vor der Tötung injiziert) mit der Kontrollgruppe ohne Streß (A 0 a) und mit anderen Tieren der Gruppe B, die verschiedene Dexamethasonmengen 4 Stunden vor der Tötung erhielten und hungerten (B 1 a und B 2 a).

Tabelle 9:

Verglichene Gruppen	Tierzahl	Rangsummenzahlen	Signifikanz
1. A 0 a / A 0 b	10 / 10	77,5 / 132,5	+
B 1 a / B 1 b	10 / 10	98,5 / 111,5	-
B 2 a / B 2 b	10 / 10	102 / 108	-
D 1 a / D 1 b	10 / 10	90 / 130	-
D 2 a / D 2 b	10 / 10	83 / 127	-
2. B 1 a / B 2 a	10 / 10	101 / 109	-
B 1 b / B 2 b	10 / 10	103 / 103	-
D 1 a / D 2 a	10 / 10	102,5 / 107,5	-
D 1 b / D 2 b	10 / 10	97 / 113	-
3. B 1 a / D 1 a	10 / 10	80 / 130	-
B 1 b / D 1 b	10 / 10	95,5 / 114,5	-
B 2 a / D 2 a	10 / 10	81 / 129	-
B 2 b / D 2 b	10 / 10	105 / 105	-
4. B X a / A 0 a	10 / 10	75,5 / 134,5	+
B X a / B 1 a	10 / 10	92,5 / 117,5	-
B X a / B 2 a	10 / 10	93 / 117	-

Die statistische Auswertung der Ergebnisse der späteren Untersuchungsreihe wurde gleichfalls mit Hilfe des U-Tests vorgenommen.

Die Untersuchungen wurden nach folgenden Gesichtspunkten durchgeführt:

- 1.) Vergleich der gestreßten und nicht gestreßten Tiere.
- 2.) Vergleich der dexamethasonbehandelten mit den kochsalzbehandelten Tieren.
- 3.) Vergleich der Versuchstiergruppe B und D, denen Kochsalz injiziert wurde.

Tabelle 10:

Verglichene Gruppen	Tierzahl	Rangsummenzahlen	Signifikanz
1. A 0 a ⁺ /A 0 b ⁺	10 / 10	78 / 132	+
B X a ⁺ /B X b ⁺	10 / 10	98 / 112	-
B 3 a ⁺ /B 3 b ⁺	10 / 10	88 / 122	-
C 3 a ⁺ /C 3 b ⁺	10 / 10	102,5 / 107,5	-
D X a ⁺ /D X b ⁺	10 / 10	93 / 117	-
D 3 a ⁺ /D 3 b ⁺	10 / 10	118 / 92	-
2. B X a ⁺ /B 3 a ⁺	10 / 10	117,5 / 92,5	-
B X b ⁺ /B 3 b ⁺	10 / 10	110,5 / 99,5	-
C X a ⁺ /C 3 a ⁺	10 / 10	119 / 91	-
D X a ⁺ /D 3 a ⁺	10 / 10	66,5 / 143,5	+
D X b ⁺ /D 3 b ⁺	10 / 10	89 / 121	-
3. B X a ⁺ /D X a ⁺	10 / 10	150,5 / 59,5	+
B X b ⁺ /D X b ⁺	10 / 10	144,5 / 65,6	+

Zum Vergleich der Gruppen B 3 a⁺/C 3 a⁺/D 3 a⁺ und B 3 b⁺/C 3 b⁺/D 3 b⁺ wurden die Wertpunktzahlen der Kollektive mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Testes statistisch untersucht.

Die nicht gestreßten Versuchstiere, die 4, 8, oder 24 Stunden vor der Tötung die hohe Kortikoiddosis erhielten (B 3 a⁺, C 3 a⁺, D 3 a⁺) unterschieden sich nicht signifikant. Bei zusätzlichem Streß dagegen entwickelten die Tiere der Gruppe B 3 b⁺ signifikant stärkere Schleimhautläsionen als die Tiere, die die hohe Dexamethasondosis 8 und 24 Stunden vor der Tötung erhielten (C 3 b⁺, D 3 b⁺).

B 3 b +		C, 3 b +		D 3 b +	
Wertp.	Rangzahl	Wertp.	Rangzahl	Wertp.	Rangzahl
2	9,5	0	2,5	0	2,5
2	9,5	0	2,5	0	2,5
3	15,5	1	5,5	1	5,5
4	20,0	1	9,5	2	9,5
4	20,0	2	9,5	2	9,5
5	22,0	3	15,5	3	15,5
19	27,0	3	15,5	3	15,5
21	28,0	3	15,5	4	10,0
22	29,0	6	23,0	15	24,0
40	30,0	17	26,0	16	25,0
210,5		125,0		129,5	

H kor = 6,085 Signifikant

Statistische Vergleiche zwischen gleichartig behandelten Tiergruppen beider Untersuchungsserien wurden angestellt. Es handelt sich um die Kollektive A 0 a / A 0 a ⁺, A 0 b / A 0 b ⁺ und B X a / B X a ⁺.

Die Berechnungen erfolgen nach dem U-Test bei 5 %-iger Irrtumswahrscheinlichkeit.

Tabelle 11:

Verglichene Gruppen	Tierzahl	Rangsummenzahlen	Signifikanz
A 0 a / A 0 a ⁺	10 / 10	73 / 137	+
A 0 b / A 0 b ⁺	10 / 10	128,5 / 81,5	-
B X a / B X a ⁺	10 / 10	99,5 / 110,5	-

Aufgrund der signifikanten Änderung des Ergebnisses der Kontrollgruppen ohne Injektion und ohne Streß in beiden Serien (A 0 a, A 0 a ⁺) unterließen wir weitere statistische Berechnungen. Die Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsreihen waren so krass, daß Vergleiche nicht zulässig erschienen.

Die unterschiedliche Empfindlichkeit der Versuchstiere, die stets aus derselben Zucht stammten, kann folgende Ursachen haben:

- 1.) Durchführung der Untersuchungen zu verschiedenen Jahreszeiten.
- 2.) Änderung der äußeren Einflüsse (Lärm durch Umbau im Institut).
- 3.) Andere Versuchstierpopulation mit geringer Empfindlichkeit für Immobilisationsstreß.

Die Frage, warum unter Streßbedingungen bei einigen Tiergruppen (A 0 b ⁺ und D 3 b ⁺) weniger Mukosaläsionen als bei den nicht gestreßten Ratten auftreten, kann zunächst nicht beantwortet werden.

4. Subakuter Versuch:

Alle Ratten der Gruppe E erhielten Dexamethason. Sie wurden im übrigen wie die Tiere des akuten Versuchs behandelt. Lediglich die Gruppe E 2 hungerte nicht und wurde nicht immobilisiert. Sie zeigte keinerlei Schleimhautläsionen.

Wenn die kleinere Kortikoidmenge (0,5 mg/kg) injiziert wurde (E 1 a), sahen wir bei den hungernden Tieren in 90 % Erosionen, die nicht multipel auftraten. Je 1 Ulkus fanden wir in 3 Fällen. Die durchschnittliche WPZ betrug 7,8, was eine Steigerung um fast das Doppelte gegenüber der vergleichbaren Tiergruppe des akuten Versuchs bedeutet (D 1 a). Bei Streß (E 1 b) sahen wir in 8 Fällen Erosionen, die bei 2 Tieren multipel auftraten. 3 Ratten entwickelten insgesamt 4 Ulzera. Die durchschnittliche WPZ lag mit 10,1 etwas höher als bei den nicht gestreßten Tieren, jedoch niedriger als bei der vergleichbaren Gruppe des akuten Versuchs (D 1 b).

Wurde die größere Kortikoidmenge (1,0 mg/kg D.) gegeben (E 2 a), fanden sich in 90 % der Fälle bis zu 6 Erosionen. Bei 2 Tieren sahen wir je 1 Ulkus. Die durchschnittliche WPZ betrug 6,5. Sie war damit etwas niedriger als in der Gruppe E 1 a (niedrigere Dosis), aber deutlich höher als in der Gruppe D 2 a (akuter Versuch). Bei zusätzlicher Immobilisation (E 2 b) sahen wir in 90 % Schleimhautläsionen. In 2 Fällen fanden wir multiple Erosionen, 3 Tiere hatten 1-2 Ulzera entwickelt. Die durchschnittliche WPZ lag mit 12,0 fast doppelt so hoch wie bei den nicht gestreßten Tieren (E 2 a) und auch höher als bei der Gruppe D 2 b (akuter Versuch).

Tabelle 12:

Gruppe	Anzahl der Tiere mit Läsionen	%	Wertpunktdurch- schnitt/Tier
E 2 (6)	0	0	0
E 1 a (10)	9	90	7,8
E 1 b (10)	8	80	10,1
E 2 a (10)	9	90	6,5
E 2 b (10)	9	90	12,0
E 3 a ⁺ (10)	9	100	6,4
E 3 b ⁺ (10)	10	100	2,7

Alle Tiere, die mit der hohen Dexamethasondosierung (10 mg/kg) über 3 Tage behandelt wurden, zeigten Magenläsionen. Ein Tier der Gruppe E 3 a ⁺ (kein Streß) konnte wegen Kannibalismus nicht untersucht werden. 6 der verbleibenden Ratten entwickelten 1-6 Erosionen, 3 Tiere multiple Erosionen. Bei einer Ratte fanden wir 1 Einzelulcus und bei einer anderen 1 streifenförmige Erosion. Die durchschnittliche WPZ lag mit 6,4 über doppelt so hoch wie die der gestressten Tiere (2,7). In dieser Gruppe (E 3 b ⁺) sahen wir bei allen Versuchstieren 1-5 Magenerosionen.

Die statistische Auswertung wurde ebenfalls mit Hilfe des U-Testes nach Wertpunktzahlen vorgenommen. Die Vergleiche erfolgten nach folgenden Gesichtspunkten:

- 1.) Vergleich der immobilisierten mit den nicht immobilisierten Tieren.
- 2.) Vergleich der verschiedenen Kortikoiddosierungen bei den Tieren ohne und mit Streß (E 1 a / E 2 a, E 1 b / E 2 b).
- 3.) Vergleich der Gruppe E 2 (Größere Kortikoidmenge ohne Streß, ohne Hungern) mit den Tieren der Gruppen E 2 a und E 2 b.

Tabelle 13:

Verglichene Gruppen	Tierzahl	Rangsummenzahlen	Signifikanz
E 1 a / E 1 b	10 / 10	101,5 / 108,5	-
E 2 a / E 2 b	10 / 10	84 / 126	-
E 1 a / E 2 a	10 / 10	101 / 109	-
E 1 b / E 2 b	10 / 10	87,5 / 122,5	-
E 2 / E 2 a	6 / 10	24 / 112	-
E 2 / E 2 b	6 / 10	24 / 112	-

Gleiche statistische Untersuchungen erfolgten mit den Kollektiven E 3 a ⁺ und E 3 b ⁺. Auch in diesem Falle wurden nur Vergleiche innerhalb der gleichen Untersuchungsserie angestellt.

Zwischen den gestressten und nicht gestressten Tieren bestehen keine signifikanten Unterschiede. Auch im Vergleich zu den Gruppen D 3 a ⁺ und D 3 b ⁺ (akuter Versuch, Injektion 24 Stunden vor der Tötung) sind keine signifikanten Änderungen nachzuweisen.

5. Chronischer Versuch:

Bis auf 2 Kontrollgruppen spritzten wir bei allen Tieren des chronischen Versuchs die niedrige Dexamethasondosis (0,5 mg/kg). Die Gruppe G 1 blieb ohne Hungerperiode und Streß. Einer Kontrollgruppe (G x a) wurde täglich Kochsalzlösung injiziert, die andere erhielt keine Injektion (G 0 a). Beide hungerten zu Versuchsende 24 Stunden.

Die Gruppe F wurde 15 Tage vorbehandelt. Alle Tiere zeigten beim Hungern allein Schleimhauterosionen, die in 5 Fällen multipel auftraten (F 1 a). 4 Tiere hatten bis zu 2 Ulzera entwickelt. Die durchschnitt-

liche WPZ betrug 12,9, was einer deutlichen Steigerung gegenüber den nur 3 Tage behandelten Tieren entspricht (E 1 a). Bei zusätzlichem Streß sahen wir bei 6 Tieren bis zu 3 Ulzera, die in 2 Fällen streifenförmig waren. Ein Tier blieb ohne Schleimhautläsionen (F 1 b). Mit einer durchschnittlichen WPZ von 25,0 sahen wir eine weitere Steigerung um fast das doppelte gegenüber der Gruppe ohne Streß. Auch im Vergleich zu den 3-Tage-behandelten Tiere stieg die durchschnittliche WPZ um 150 % (E 1 b).

Die Kontrollgruppe G 0 a zeigte in 60 % 1-2 Erosionen, einmal zusätzlich ein Ulkus. Die durchschnittliche WPZ lag bei 2,4. Gegenüber der Gruppe A 0 a (akuter Versuch) bedeutet dies eine leichte Steigerung. Nach täglicher Kochsalzinjektion über 53 Tage fanden wir bei der Gruppe G x a in 90 % Erosionen. Ein Tier hatte 3 Ulzera entwickelt. Die durchschnittliche WPZ von 8,7 entspricht in etwa der der vergleichbaren Gruppe des akuten Versuchs (B X a).

Alle Tiere der Gruppe G wurden 53 Tage lang vorbehandelt. Lediglich ein Tier der Gruppe G 1 a mußte einen Tag früher getötet werden, da es moribund war. Bei der Auswertung erscheint dieses Tier daher in der Gruppe G 1 (kein Hungern, kein Streß).

Alle 6 Ratten der Gruppe G 1 zeigten Erosionen, in einem Fall multiple. Im Gegensatz zu allen anderen Versuchstieren waren hier die Läsionen teilweise im Antrum lokalisiert. Die durchschnittliche WPZ betrug 3,8. Die vergleichbare Gruppe des subakuten Versuchs hatte keine Läsionen entwickelt (E 2). Von den 6 verbleibenden Tieren der Gruppe G 1 a (zusätzliche Hungerperiode) entwickelten 5 Erosionen. Wir sahen bei 4 Ratten 2-6 Ulzera. Die durchschnittliche WPZ lag mit 34,5 fast dreimal so hoch wie bei der Gruppe F 1 a (15 Tage Vorbehandlung).

Eine weitere Steigerung der Wertpunkte fanden wir in der Gruppe G 1 b, die zusätzlich immobilisiert wurde. Alle Tiere dieser Gruppe entwickelten 1-4 Ulzera. Die durchschnittliche WPZ betrug 40,4.

Tabelle 14:

Gruppe	Anzahl der Tiere mit Läsionen	%	Wertpunktdurchschnitt/Tier
F 1 a (10)	10	100	12,9
F 1 b (10)	9	90	25,0
G 0 a (10)	6	60	2,4
G X a (10)	9	90	8,7
G 1 (6)	6	100	3,8
G 1 a (6)	5	83,3	34,5
G 1 b (8)	8	100	40,4

Die Auswertung erfolgte wiederum mit Hilfe des U-Tests bezüglich der Wertpunkte. Die Tiergruppen wurden nach 3 Gesichtspunkten verglichen.

- 1.) Vergleich der Tiere ohne Streß und mit Streß.
- 2.) Vergleich der Gruppe G X a (täglich Kochsalzinjektionen) mit der Kontrollgruppe ohne Streß und behandelten Tieren ohne Streß (G 0 a und G 1 a).
- 3.) Vergleich der Gruppe G 1 (Kortikoidbehandlung ohne Hungern und ohne Streß) mit den behandelten Tieren, die immobilisiert wurden oder hungerten (G 1 a und G 1 b).

Tabelle 15:

Verglichene Gruppen	Tierzahl	Rangsummenzahlen	Signifikanz
F 1 a / F 1 b	10 / 10	91,5 / 118,5	-
G 1 a / G 1 b	6 / 8	41,5 / 63,5	-
G X a / G 0 a	10 / 10	75,5 / 134,5	+
G X a / G 1 a	10 / 6	67,5 / 68,5	-
G 1 / G 1 a	6 / 6	27 / 51	-
G 1 / G 1 b	6 / 8	21 / 84	-

Der Kruskall-Wallis-Test wurde zum Vergleich mehrerer Gruppen untereinander herangezogen. Signifikanz besteht bei diesem Test dann, wenn die Nullhypothese, daß alle untersuchten Kollektive der gleichen Grundgesamtheit angehören, abgelehnt wird. Die zu vergleichenden Gruppen dürfen sich dabei lediglich in einem Merkmal, in diesem Falle der unterschiedlichen Behandlungsdauer, unterscheiden. Signifikanz nahmen wir an, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5 % betrug.

Die nicht immobilisierten Versuchstiergruppen, die mit der niedrigeren Dexamethasondosis, deren letzte Injektion 24 Stunden vor der Tötung erfolgte, behandelt wurden, unterschieden sich signifikant (D 1 a / E 1 a / F 1 a / G 1 a). Dies gilt ebenfalls für die immobilisierten, im übrigen aber gleich behandelten Ratten (D 1 b / E 1 b / F 1 b / G 1 b) (siehe Tabelle).

D I a			E I a			F I a			G I a		
Wertp.	Rangzahl		Wertp.	Rangzahl		Wertp.	Rangzahl		Wertp.	Rangzahl	
0	3		0	3		1	7		0	3	
0	3		1	7		5	15		15	24	
0	3		2	9,5		6	18		35	32,5	
1	7		4	12,5		7	21,5		37	34	
2	9,5		5	15		7	21,5		60	35,5	
3	11		5	15		7	21,5		60	35,5	
4	12,5		6	18		17	26				
6	18		17	26		22	30,5				
7	21,5		17	26		22	30,5				
19	28		21	29		35	32,5				
R _I			116,5			161,0			224,0		
									164,5		

H = 10,414 Signifikant

D 1 b		E 1 b		F 1 b		G 1 b	
Wertp.	Rangzahl	Wertp.	Rangzahl	Wertp.	Rangzahl	Wertp.	Rangzahl
1	4,5	0	2	0	2	22	21,5
3	8	0	2	4	11	34	26,5
3	8	1	4,5	5	14	37	30
4	11	2	6	15	18	37	30
5	14	3	8	21	19	37	30
7	16,5	4	11	22	21,5	45	34
7	16,5	5	14	38	32	51	35
22	21,5	22	21,5	40	33	60	38
33	25	30	24	52	36		
35	28	34	14	53	37		
R_1 153		119,5		223,5		245,0	

H = 14,718 Signifikant

IV. Diskussion

A) Der Einfluß des Streß auf die Magenschleimhaut

Im Tierexperiment wirken verschiedene Noxen als streßauslösende Faktoren: Infektionen, Intoxikationen, Traumen, psychische Erregung, Hitze, Kälte, körperliche Überanstrengung und Röntgenbestrahlung. Die sterotype Antwort des Organismus auf diese Noxen besteht in einer Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen unter dem Einfluß der Hypophyse, in der Involution des thymo-lymphatischen Apparates, unter anderem auch in Geschwürsbildung im Magendarmtrakt (SELYE, 1951).

Nach klinischen Beobachtungen werden Streßulzera - wie sie nach schweren Traumen und Operationen, bei Sepsis und Urämie auftreten - dank der verbesserten Intensivtherapie und damit größerer Überlebenschancen in den letzten Jahren häufiger gesehen (MÖLLER et al., 1967). Mögliche Faktoren der Pathogenese des Streßulkus sind, wie durch Tierexperimente wahrscheinlich gemacht, in erster Linie:

- 1.) Ischämie durch Vasokonstriktion (SKILLMAN und SILEN, 1970; MÖLLER et al., 1967).
- 2.) Zerstörung der Mukosabarriere (SKILLMAN und SILEN, 1970).
- 3.) Hyperazidität des Magensaftes (ROBBINS et al., 1972).

Ein Streßsyndrom läßt sich bei der Ratte leicht durch Immobilisation auslösen. Das erstmals von ROSSI et al. 1956 beschriebene Zwangshaltungsmodell hat zur Erforschung streßbedingter Magenulzera eine weite Verbreitung gefunden (BRODIE et al., 1960; GUTH et al., 1966; GERETY et al., 1972; GOLDMAN et al., 1972; RITCHIE et al., 1971; VANAMEE et al., 1970; EVERT et al., 1971; LUDWIG et al., 1969). Die durch Immobilisation verursachten Magenerosionen können bei Ratten und Meerschweinchen, nicht aber bei Kaninchen und Hamstern erzeugt

werden (BRODIE, 1960). Wir sahen bei unseren Versuchen nach 4-stündiger Immobilisation eine signifikante Zunahme der Erosionen gegenüber nur hungernden Tieren (A o b und A o a). Die Ergebnisse der Kontrollgruppen der 5 Monate später durchgeführten Versuche standen hierzu jedoch in krassem Gegensatz (A o a⁺ und A o b⁺). Die Läsionshäufigkeit und -ausprägung erwies sich hier bei den gestressten Ratten als signifikant geringer als bei den nicht gestressten Ratte. Eine Erklärung dieser gegensätzlichen Befunde haben wir nicht, zumal auch andere Autoren (SCHNOY et al., 1975; DUMKE et al., 1975) unter den Bedingungen des Immobilisationsstreß stets stärkere Schleimhautläsionen fanden als bei nur hungernden Ratten. Die unterschiedliche Streßanfälligkeit der Magenschleimhaut verschiedener Versuchstierchargen und die unterschiedlichen Streßresultate in Versuchen, die zu verschiedenen Jahreszeiten durchgeführt wurden, können nur teilweise zur Erklärung herangezogen werden und wären nur geeignet, stärkere oder geringere als erwartete Streßauswirkungen verständlich zu machen. Das völlig gegensätzliche Ergebnis läßt nur vermuten, daß neben der unterschiedlichen Streßanfälligkeit der Versuchstiere zu anderer Jahreszeit noch andere äußere Faktoren als Imponderabilien einwirken und das Ergebnis wertlos machen. Es ist jedoch zu folgern, daß auch bei genauester Einhaltung der Versuchsbedingungen jahreszeitliche Unterschiede, Witterungsbedingungen, Tageszeiten u.ä. berücksichtigt werden müssen.

Einen deutlichen Anstieg der Zahl und Schwere der Mukosaschäden sahen wir bei Injektion von phys. Kochsalzlösung 4 Stunden vor der Tötung (B x a, B x a⁺, B x b⁺). Für die empfindlichen Versuchstiere stellte diese Injektion offenbar einen erheblichen Streß dar. In diesem Fall bewirkte eine zusätzliche Immobilisation keine wesentliche Verstärkung der Veränderungen am Magen. Einen Streßeffect am Magen konnten wir jedoch nicht feststellen, wenn die Kochsalzinjektion 24 Stunden

vor der Tötung erfolgte ($D \times a^+$ und $D \times b^+$). Bei den von uns histologisch untersuchten Erosionen handelte es sich vielfach um kleine Defekte des Leistenspitzenepithels, die möglicherweise in sehr kurzer Zeit wieder gedeckt werden können. Eine solch schnelle Heilung könnte eine Erklärung der geringeren Erosionshäufigkeit sein. Die Unterschiede der letztgenannten Gruppen zu den Tieren, die die Kochsalzinjektion 4 Stunden vor der Tötung erhielten ($B \times a^+$ und $B \times b^+$), waren signifikant. Je größer die Zeitspanne zwischen Injektion und Tötung war, desto geringer waren die dann sichtbaren Strebeffekte an der Magenschleimhaut. Diese Tendenz ließ sich auch am Ergebnis der Gruppe $C \times a^+$ (Kochsalzinj. 8 Stunden vor der Tötung) ablesen.

Der Gruppe $G \times a$ wurde über 53 Tage täglich 1 mal Kochsalz injiziert, zuletzt 24 Stunden vor der Tötung zu Beginn einer 24 stündigen Nahrungskarenz. Gegenüber den Ratten der Gruppe $G \times a$, die am Ende des Versuchs gleichfalls 24 Stunden hungerten, war die Schleimhautschädigung signifikant stärker ausgeprägt. Offenbar schädigt die tägliche Injektion - als chronisch-redizivierender Streß - die Magenschleimhaut, die dann durch eine 24 stündige Nahrungskarenz zerstört werden kann.

WHITTAKER et al. (1972) untersuchten verschiedene Rattenstämme bezüglich der Ulkushäufigkeit bei Zwangshaltung und sahen bei Wistarratten vorwiegend Magenerosionen, bei Sprague-Dawley-Ratten mehr Ulzera der Mundschleimhaut.

Die Ulkulentstehung verläuft nach KLEIN et al. (1971) offenbar in drei Phasen:

- 1.) In den ersten 3 Stunden beobachteten sie einen Spasmus der Arterien in der Submukosa mit herdförmiger Mangel durchblutung in der nachgeschalteten kapillären Strombahn der Schleimhaut.

Sie deuteten dies als Folge der vermehrten Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenrindenmark bzw. einer stärkeren Erregung des sympathischen Nervensystems. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese fanden ARABEHETY et al. 1959 nach Splanknikusresektion eine erhöhte Füllung sumuköser Gefäße. BRODIE und HOOKE (1971) wiesen eine Schutzwirkung durch vasodilatierende Substanzen bei Immobilisation nach. SCHELLERER (1974) sah als Ausdruck einer Minderdurchblutung bei Zwangshaltung einen erniedrigten Sauerstoffpartialdruck in der Mukosa.

- 2.) In der zweiten Phase, die von der 3. bis zur 5. Stunde reicht stellten KLEIN et al. (1971) eine Stase des Blutes in den erweiterten Kapillaren mit Plasmaeindickung und Zusammenballung der Erythrozyten fest. Eine Dilatation der Kapillaren und Venolen in der Mukosa fanden auch GOLDMAN und ROSOFF (1968), GUTH und HALL (1966). Die Erweiterung der kleinen Gefäße führt GOLDMANN (1968) jedoch auf eine primäre Vagusstimulierung beim Zwangshaltungsstreß zurück.

Durch diese Parasympathikuswirkung wird gleichzeitig die Salzsäureausscheidung erhöht. Da die Wassersekretion - offenbar infolge der Gefäßläsion - nicht ausreichend in Gang kommt, wird ein stark saurer Magensaft gebildet. Die Kontraktion aller Muskeln der Magenwand führt zu einer Stase des Magensaftes und bedingt einen innigen Kontakt mit der Schleimhaut. BRODIE et al. (1962) stellten gleichfalls eine erhöhte H-Ionen-Konzentration des Magensaftes und eine Volumenverminderung unter den Bedingungen der Immobilisation bei Ratten fest. Eine verringerte Volumen- und Säureproduktion fanden GERETY und GUTH (1972) während LUDWIG und LIPKIN (1969) keine Änderung beider Parameter bei Zwangshaltungsstreß beobachteten.

Die Bedeutung der Mastzellenveränderungen ist noch nicht endgültig geklärt. GUTH und HALL (1966) sowie LUDWIG und LIPKIN (1969) fanden eine Degranulierung der Mastzellen. Die freiwerdenden vasoaktiven Substanzen könnten nach ihrer Meinung zu einer Blutstauung in der Endstrombahn der Mukosa führen und eine Schleimhautschädigung bedingen.

- 3.) In der dritten Phase entstehen unterschiedlich ausgeprägte Erosionen der Schleimhaut, die sich durch die Einwirkung des stagnierenden Magensaftes vergrößern können.

B) Der Einfluß der Glukokortikoide auf die Magenschleimhaut

Die ulzerogene Wirkung der Glukokortikoide wird seit ihrer Einführung in die Therapie beschrieben (GRAY et al., 1953; KIRSNER, 1957; HILBISH et al., 1958). Die gefährlichen Komplikationen des Magengeschwürs sind Blutung und Perforation mit nachfolgender Peritonitis. Viele Kliniker sahen eine größere Ulkushäufigkeit bei der Kortikoidtherapie der chronischen Polyarthritiden als bei entsprechender Therapie anderer Erkrankungen (KIRSNER, 1957; SPIRO und MILLES, 1960; MELTZER et al., 1958; HILBISH et al., 1958). KIRSNER (1957) vermutet, daß hier noch andere Faktoren wie seelischer Streß und gleichzeitige Einnahme von Salizylsäure- und Butazolidinpräparaten ulkusfördernd wirken. Obereinstimmend wird betont, daß besonders bei Patienten mit Ulkusanamnese Geschwüre unter Kortikoidbehandlung rezidivieren und exazerbieren können (KIRSNER, 1957; SPIRO et al., 1960; WENDENBURG, 1967; SANDWEISS, 1954). In Obereinstimmung mit den klinischen Erfahrungen konnte im Tierexperiment nachgewiesen werden, daß unter Kortikoidbehandlung perforierende Geschwüre entstehen (CHAIKOF et al., 1961) und die Heilung von Magengeschwüren verzögert wird (HAOT et al., 1966; SKORYNA et al., 1958). Die

Erzeugung von Steroidulzera bei der Ratte ist abhängig von der Dosis, der Behandlungsdauer und von zusätzlichen Streßbedingungen.

BONFILS et al. (1957) und RAUSCH-STROOMANN (1965) gelang es nicht, bei oraler Applikation von Kortikoiden Magenschleimhautläsionen zu erzeugen. Die parenterale Verabreichung führte jedoch bei hoher Dosierung und längerer Versuchsdauer zu Magenulzera (INGLE et al., 1951; BONFILS, 1957; LEVRAT, 1959).

Auch bei unseren Versuchstieren sahen wir nach Dexamethasonbehandlung über 53 Tage in allen Fällen Erosionen (G 1). Die Schleimhautschädigung war - gemessen an der Wertpunktzahl - jedoch nicht stark ausgeprägt. Nach nur 3-tägiger Versuchsdauer konnten wir - bei doppelt so hoher Kortikoiddosis - dagegen keine Mukosaveränderungen feststellen.

Ein 3 bis 6-tägiger Nahrungsentzug bei gleichzeitiger Gabe von NNR-Hormonen führte jedoch zu Läsionen im Drüsenmagen der Ratten (MENGUY et al., 1963; KUBO, 1968; ROBERT et al., 1964; KOLLER, 1960; KOWALEWSKI, 1959 und RAUSCH-STROOMANN, 1965). Diese Veränderungen sind bei alleinigem Hungern ohne Kortikoidgabe weniger ausgeprägt und die Erosionen liegen z.T. im Vormagen (KOWALEWSKI, 1959; RAUSCH-STROOMANN, 1965).

Bei unseren Untersuchungen genügte eine 24-stündige Nahrungskarenz, um bei mindestens 50 % der Versuchstiere Schleimhautnekrosen zu erzeugen, die immer im Drüsenmagen, niemals im Vormagen lokalisiert waren. Die Anzahl und Ausprägung der Läsionen nahm im chronischen Versuch mit steigender Dauer der Vorbehnadlung mit Dexamethason signifikant zu. In Wertpunktzahlen ausgedrückt waren die Veränderungen nach 53-tägiger Behandlung (G 1 a) 10 mal schwerer als nach eintägiger (D 1 a).

Die beiden von uns angewandten niedrigeren Dexamethasondosen zeigten weder im akuten noch im subakuten Versuch einen wesentlichen Einfluß

auf die Magenschleimhaut. Signifikante Unterschiede, die eine schädigende oder protektive Wirkung beweisen könnten, fanden wir nicht. Die Applikation der extrem großen Dexamethasonmenge führte zwar bei Injektion 4 und 8 Stunden vor der Tötung zu einer leichten Verminderung der Läsionen, erkennbar an den geringeren Wertpunktzahlen. Wir sahen bei dieser Dosierung jedoch eine signifikant stärkere Ausprägung der Schleimhautnekrosen, wenn die Kortikoidgabe 24 Stunden vor der Tötung erfolgte.

Die Pathogenese des Steroidulkus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Bei seiner Erzeugung sind offenbar mehrere Faktoren von Bedeutung, deren Wertigkeit noch umstritten ist.

1. Über die Veränderung der HCL- und Pepsinproduktion unter Kortikoidbehandlung liegen im Schrifttum unterschiedliche Angaben vor. Eine erhöhte Sekretion von Salzsäure und Pepsin beim Menschen fanden GRAY et al. (1951) und CARBONE et al. (1957). Über ähnliche Resultate berichteten HIRSCHOWITZ et al. (1955) bei ACTH-Gabe. Andere Autoren konnten keine Änderung in der Sekretion von Säure und Pepsin feststellen (KIRSNER et al., 1956; BECK et al., 1960; GOKSEN und HARDY, 1967). Eine Vagotomie oder Antrumresektion beeinflusste die verstärkte Säure- und Pepsinproduktion bei Kortikoidbehandlung nicht (GRAY et al., 1953). Dagegen war die durch Kortikoide gesteigerte Säure- und Pepsinsekretion bei zusätzlicher Gabe eines Anticholinergikums signifikant geringer (CARBONE et al., 1957).

Wie STEMPIEN und DAGRADI (1954) zeigen konnten, hat die endogene Cortisolsekretion einen Einfluß auf die Säurebildung des Magens. Bei Patienten mit M. Addison fanden sie eine stark erniedrigte Säurebildung. Nach Substitution mit Glukokortikoiden stieg die HCL-Pro-

duktion auf Histaminreiz erheblich an. Über das Auftreten von Ulzera bei kortikoidsubstituierten Addison-Kranken berichteten GRAY et al. (1956) und ENGEL (1955).

Im Tierversuch bei Ratten wurde keine Veränderung des Magensaftvolumens und der Säuresekretion unter Kortikoidbehandlung gefunden (WELBOURN et al., 1953; BRODIE et al., 1962; ROBERT et al., 1963; BONFILS et al., 1957).

Im Gegensatz dazu wurde bei kortikoidbehandelten Hunden ein starker Anstieg der Säureproduktion und der Magensaftausscheidung (PLAINOS et al., 1958 und 1962; SUN et al., 1966) festgestellt. Auch in Heidenhain-Taschen von Hunden fanden GOKSEN et al. (1967) eine erhöhte HCL-Sekretion, während BECK et al. (1960) eine normale Säure- und Pepsinproduktion unter Kortikoidbehandlung sahen. Aus diesen unterschiedlichen Befunden wird ersichtlich, daß Steroidulzera mit einer Alteration der Säure- und Pepsinsekretion allein nicht erklärt werden können.

2. HOLLANDER beschrieb 1952 2 Komponenten der physiologischen Schutzschicht des Magens. 1. Eine Schicht von zähem Schleim, die die Schleimhaut bedeckt, und 2., die Epithelzellen der areae gastricae und der Grübchen.

Nach ACTH-Gabe über 6 Tage bei magengesunden Versuchspersonen sahen HIRSCHOWITZ et al. (1955) einen verminderten Schleimgehalt des Magensaftes mit geringerer Viskosität. Dabei verminderten sich die Mukopolysaccharide, wie DENKÜ (1958) und KOWALEWSKI et al. (1959) an der verringerten Aufnahme von radioaktivem Schwefel in Mukosa und Magenschleim bei Ratten nachweisen konnten. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren (MENGUY und MASTERS, 1963; ROBERT und NEZAMIS, 1963; SUN und HOLLANDER, 1966; LINDNER, 1969). Der Mukopolysaccharid-

gehalt des Magenschleims von Ratten, die mit MNR-Hormonen behandelt wurden, war bei gleichzeitiger Gabe von Androgenen weniger stark vermindert, und die Ulkusrate verringert (KOWALEWSKI, 1959). Die Schutzwirkung des Mukus besteht einerseits in seiner säureneutralisierenden Kraft, zum anderen in seiner Fähigkeit, physikalische Einflüsse durch hohe Viskosität abzuschirmen (MEGUY, 1963).

3. Andere mögliche Faktoren, die bei der Entstehung des Steroidulkus diskutiert werden, sind die Erweiterung der Mukosakapillaren mit Blutstauung und nachfolgender Schädigung der Epithelzellen (BONFILS et al., 1957), regressive Veränderungen an den besonders stoffwechselaktiven Belegzellen unter Kortikoidmengen (DETMER et al., 1973) und Mukosaschädigungen durch Histaminfreisetzung unter ACTH-Gabe (GLICK et al., 1966).

C. Beziehungen zwischen Glukokortikoiden und Streßulkus:

Über die Beziehungen zwischen Glukokortikoiden und dem Immobilisationsulkus der Ratte liegen im Schrifttum bisher nur wenige Mitteilungen vor (BONFILS et al., 1957; ROBERT et al., 1966). Nach den Ergebnissen von BONFILS (1957) hatte eine Vorbehandlung mit Kortikoiden eine protektive Wirkung auf die Magenschleimhaut. Den Versuchstieren wurden 10 mg Cortison 3 bzw. 7 Tage lang vor einer 22-stündigen Immobilisation injiziert. Auch Prednisolon verminderte die Streßulkushäufigkeit dosisabhängig im Bereich von 0,3 bis 3,0 mg nach 2-tägiger Behandlung mit anschließender 24-stündiger Immobilisation (ROBERT et al., 1966).

Eine solche Schutzwirkung konnten wir an den Resultaten der ersten Untersuchungsserie nicht feststellen. Sowohl nach 24 Stunden als auch nach 3 Tagen lagen die durchschnittlichen Wertpunktzahlen der dexamethasonbehandelten Tiere etwas höher als die der gestreßten Ratten ohne

Injektion (A 0 b). Auch bei der Maximaldosierung der zweiten Untersuchungsreihe sahen wir keine Verminderung der Schleimhautläsionen gegenüber immobilisierten Kontrolltieren mit Kochsalzinjektion (B X b⁺, D X b⁺). Ebenso konnten wir keine signifikante Verstärkung der Streßulzera unter Dexamethasonbehandlung in den ersten 3 Tagen erkennen. Im Einklang hiermit ist auch beim Menschen das Auftreten von Steroidulzera bei kurzfristiger hochdosierter Kortikoidtherapie kaum zu befürchten (BEICKERT, GRABNER 1975).

Eine gesicherte, ulkusfördernde Wirkung von Dexamethason konnten wir jedoch im chronischen Versuch an Ratten nachweisen, die zu Behandlungsende einem Immobilisationsstreß unterzogen wurden (F 1 b, G 1 b). Die Verstärkung streßbedingter Schleimhautnekrosen war gemessen an den Ergebnissen nach Kurzzeitanwendung signifikant (D 1 b und E 1 b / F 1 b und G 1 b). Offenbar ist die Schwere der Magenläsionen abhängig von der Behandlungsdauer. Je stärker die Schleimhaut durch die Langzeitgabe von Dexamethason geschädigt wird, desto ausgeprägter sind bei zusätzlichem Streß die erosiven Läsionen.

V. Zusammenfassung

Die vorliegenden Untersuchungen haben zum Ziel, die Wirkung von Dexamethason auf die Magenschleimhaut der Ratte unter den Bedingungen des Immobilisationsstresses zu überprüfen.

Im akuten Versuch wurde Dexamethason in drei verschiedenen Dosierungen einmalig intraperitoneal injiziert (0,5 mg/kg, 1 mg/kg und 10 mg/kg). Die Applikation erfolgte 4, bzw. 8 und 24 Stunden vor der Tötung. Alle Tiere wurden einer 24-stündigen Nahrungskarenz unterworfen. Die Hälfte der Tiere wurde zusätzlich während der letzten 4 Stunden immobilisiert. Als Kontrollgruppen dienten Versuchstiere, die eine 0,9 %-ige Kochsalzinjektion erhielten, im Übrigen aber gleich behandelt wurden. Ferner wurde die Wirkung einer 24-stündigen Nahrungskarenz mit und ohne Immobilisation beobachtet.

Im subakuten Versuch wurde den Ratten an drei aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich Dexamethason appliziert (0,5 mg/kg, 1 mg/kg und 10 mg/kg; also insgesamt 1,5 mg/kg, 3 mg/kg und 30 mg/kg). Die letzte Injektion erfolgte 24 Stunden vor der Tötung am Beginn einer 24-stündigen Nahrungskarenz. Die Hälfte der Versuchstiere wurde zusätzlich in den letzten 4 Stunden immobilisiert. Eine Kontrollgruppe erhielt bis zur Tötung weiterhin Futter.

Im chronischen Versuch applizierten wir einmal täglich 0,5 mg/kg Dexamethason über 15 bzw. 53 Tage. Vor der Tötung erfolgte eine 24-stündige Hungerperiode. Die Hälfte der Tiere wurde zusätzlich in den letzten 4 Stunden immobilisiert. Die Ratten wurden zu Versuchsbeginn und -ende gewogen, Trink- und Futtermengen wurden gemessen. Die isolierte Hunger- und Injektionswirkung auf die Magenmukosa wurde an Kontrollgruppen überprüft.

Die Beurteilung der Magenschleimhautschädigung in Form von Erosionen oder Ulzera erfolgte makroskopisch mittels Lupenmikroskop. In Zweifelsfällen wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt. Die Läsionen der Magenschleimhaut wurde semiquantitativ mit einem Wertpunktesystem erfaßt und statistisch ausgewertet.

- 1.) Eine 24-stündige Nahrungskarenz führte im akuten Versuch bei den Versuchstieren zu einer Schleimhautschädigung in Form einzelner Erosionen. Signifikant schwerere Veränderungen wurden durch zusätzlichen 4-stündigen Immobilisationsstreß erzielt. Bei einer 5 Monate später durchgeführten Versuchsserie konnten diese Ergebnisse nicht reproduziert werden.
- 2.) Gegenüber der Tiergruppe, die lediglich einer 24-stündigen Nahrungskarenz unterzogen wurde, führte der Streß einer zusätzlichen Kochsalzinjektion 4 Stunden vor der Tötung zu signifikant schwereren Schleimhautläsionen. Bei Applikation der Kochsalzlösung 24 Stunden vor der Tötung waren keine über die Auswirkung einer alleinigen 24-stündigen Nahrungskarenz hinausgehenden Schädigungen mehr nachweisbar. Die nach einer Kochsalzinjektion 4 Stunden vor der Tötung auftretenden Schleimhautnekrosen waren signifikant stärker ausgeprägt als die nach Kochsalzapplikation 24 Stunden vor der Tötung beobachteten Veränderungen.
- 3.) Das Ausmaß der Schleimhautschädigung durch Injektion von Dexamethason entsprach in der Regel den durch Kochsalzinjektion erzielten Veränderungen. Eine signifikant stärkere Schädigung gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe mit Kochsalzapplikation ergab sich im akuten Versuch lediglich bei Injektion von 10 mg/kg Dexamethason 24 Stunden vor der Tötung.

- 4.) Auch beim Vergleich der Kombinationen Dexamethason/Streß und Kochsalzinjektion/Streß ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.
- 5.) Innerhalb der mit Dexamethason behandelten Tiergruppen wurden teilweise bei gleichzeitigem Streß stärkere Magenschleimhautveränderungen erzielt als ohne Streß; die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.
- 6.) Im subakuten Versuch war die Magenschleimhaut nach 3-tägiger Behandlung nur mit Dexamethason (insgesamt 3 mg/kg) intakt. Wurden die Tiere einer abschließenden 24-stündigen Nahrungskarenz unterzogen, sahen wir bei allen 3 Dosierungen ähnliche Magenschleimhautschäden wie im akuten Versuch. Auch ein zusätzlicher Immobilisationsstreß verstärkte die Schleimhautnekrosen nicht signifikant.
- 7.) Im chronischen Versuch wurde ähnlich wie im akuten Versuchsteil durch eine 24-stündige Hungerperiode eine leichte Schleimhautschädigung des Magens erzielt. Gegenüber der Kontrollgruppe mit täglicher Kochsalzinjektion über 53 Tage war die Ausprägung der Schleimhautnekrosen jedoch signifikant geringer.
- 8.) Durch tägliche Gabe von 0,5 mg/kg Dexamethason über 53 Tage traten bei allen Tieren mäßig ausgeprägte Schleimhautalterationen auch ohne Nahrungskarenz oder Immobilisation auf. Dies steht im Gegensatz zu den Resultaten des subakuten Versuchs, bei dem nach 3-tägiger Behandlung nur mit Dexamethason keinerlei Schleimhautschädigung beobachtet wurde.
- 9.) Sowohl nach 15 als auch nach 53-tägiger Vorbehandlung mit 0,5 mg/kg Dexamethason waren die Schleimhautveränderungen gegenüber dem akuten und subakuten Versuch signifikant stärker ausgeprägt. Dies gilt sowohl für die immobilisierten als auch für die nicht immobilisierten Versuchstiergruppen. Zwischen gestressten und nicht gestressten Ratten

waren bei 15 bzw. 53-tägiger Vorbehandlung keine signifikanten Unterschiede sichtbar.

Schlußfolgerungen

Unsere Untersuchungen zeigen, daß durch Langzeitbehandlung mit Dexamethason eine Schädigung der Magenschleimhaut hervorgerufen wird, die sich im Auftreten von Erosionen und Ulzera manifestiert. Ein Summationseffekt von Dexamethasonbehandlung und Immobilisationsstreß ließ sich im akuten, subakuten und chronischen Versuch nicht eindeutig nachweisen. Im akuten und subakuten Versuchsteil konnte eine sichere Schädigung der Magenschleimhaut durch Dexamethason nicht festgestellt werden. Die sich in den Vorversuchen andeutende protektive Wirkung hoher Dexamethasondosen gegenüber dem Auftreten von Streßeffekten am Magen konnte im Hauptversuch nicht bestätigt werden. Die Prozedur einer Injektion stellt bei den empfindlichen Versuchstieren offensichtlich einen Streßfaktor dar, der bei allen vergleichbaren Versuchsanordnungen zu berücksichtigen ist. Die Tatsache, daß die Streßwirkung am Magen im akuten Versuchsteil in der 5 Monate später durchgeführten Versuchsserie nicht reproduzierbar war, entspricht der allgemeinen Erfahrung, daß Ergebnisse oft nur dann vergleichbar sind, wenn die Untersuchungen in einem eng begrenzten Zeitraum erfolgen. Zirkadiane und jahreszeitliche Schwankungen der Empfindlichkeit von Tieren ein und desselben Stammes sollten beim Versuchsaufbau berücksichtigt werden.

T a b e l l e n

Ergebnisse des akuten Versuchs:

Gruppe A o a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	1	-	-	-	-	1
2	2	-	-	-	-	2
3	-	-	-	-	-	0
4	3	-	-	-	-	3
5	3	-	-	-	-	3
6	-	-	-	-	-	0
7	2	-	-	-	-	2
8	-	-	-	-	-	0
9	-	-	-	-	-	0
10	2	-	-	-	-	2

Summe der Wertpunkte 13

- a - Zahl der Einzelerosionen
b - multiple Erosionen
c - streifenförmige Erosionen
d - Einzelulzera
e - streifenförmige Ulzera

Gruppe A o b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	1	-	-	-	-	1
2	2	-	-	-	-	2
3	3	-	-	1	-	18
4	-	1	1	-	-	15
5	-	-	-	-	-	0
6	3	-	-	-	-	3
7	3	-	-	-	-	3
8	2	-	-	-	-	2
9	-	-	-	1	-	15
10	1	-	1	-	-	9

Summe der Wertpunkte 68

Gruppe B x a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	1	-	-	-	7
2	3	-	-	-	-	3
3	-	1	-	-	-	7
4	4	-	-	-	-	4
5	-	1	-	2	-	37
6	-	-	-	-	-	0
7	-	-	-	1	-	15
8	2	-	-	-	-	2
9	4	-	-	-	-	4
10	-	-	-	-	-	0
Summe der Wertpunkte						79

Gruppe B 1 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	2	-	-	-	-	2
2	5	-	-	-	-	5
3	5	-	1	-	-	13
4	-	1	-	1	-	22
5	5	-	-	-	-	5
6	-	1	1	-	-	15
7	2	-	-	-	-	2
8	-	1	-	-	-	7
9	-	1	-	-	-	7
10	5	-	-	-	-	5
Summe der Wertpunkte						83

Gruppe B 1 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	3	-	-	-	-	3
2	3	-	-	-	-	3
3	3	-	-	-	-	3
4	2	-	1	1	-	25
5	4	-	1	-	-	12
6	5	-	-	-	-	5
7	-	1	-	-	-	7
8	3	-	-	-	-	3
9	-	-	-	-	-	0
10	6	-	-	1	-	21
Summe der Wertpunkte						82

Gruppe B 2 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	1	-	-	-	-	1
2	2	-	-	-	-	2
3	3	-	-	1	-	18
4	1	-	1	-	-	9
5	-	1	-	1	-	22
6	3	-	-	1	-	18
7	1	-	-	-	-	1
8	2	-	-	1	-	17
9	3	-	-	1	-	18
10	2	-	-	-	-	2
Summe der Wertpunkte						108

Gruppe B 2 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	5	-	-	-	-	5
2	2	-	-	-	-	2
3	3	-	-	-	-	3
4	2	-	-	1	-	17
5	1	-	-	-	-	1
6	-	1	-	1	-	22
7	1	-	-	-	-	1
8	6	-	1	-	-	14
9	5	-	-	-	-	5
10	-	1	-	2	-	37
Summe der Wertpunkte						107

Gruppe D 1 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	6	-	-	-	-	6
2	2	-	-	-	-	2
3	-	-	-	-	-	0
4	1	-	-	-	-	1
5	4	-	-	1	-	19
6	4	-	-	-	-	4
7	3	-	-	-	-	3
8	-	-	-	-	-	0
9	-	1	-	-	-	7
10	-	-	-	-	-	0
Summe der Wertpunkte						42

Gruppe D 1 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	1	-	-	-	-	1
2	3	-	-	-	-	3
3	3	-	-	-	-	3
4	5	-	-	-	-	5
5	-	1	-	-	-	7
6	-	1	-	1	-	22
7	4	-	-	-	-	4
8	3	-	-	2	-	33
9	-	1	-	-	-	7
10	5	-	-	2	-	35
Summe der Wertpunkte						120

Gruppe D 2 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	5	-	-	-	-	5
2	2	-	-	-	-	2
3	1	-	-	-	-	1
4	1	-	-	-	-	1
5	-	-	-	-	-	0
6	-	-	-	-	-	0
7	2	-	-	-	-	2
8	-	1	-	-	-	7
9	1	-	-	-	-	1
10	4	-	-	1	-	19
Summe der Wertpunkte						38

Gruppe D 2 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	1	-	1	-	22
2	3	-	-	-	-	3
3	-	1	-	1	-	22
4	6	-	-	-	-	6
5	3	-	1	1	-	26
6	3	-	-	-	-	3
7	1	-	-	-	-	1
8	-	1	-	-	-	7
9	4	-	-	-	-	4
10	-	-	-	-	-	0
Summe der Wertpunkte						94

Gruppe A 0 a ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	-	-	-	-	0
2	4	-	-	2	-	19
3	5	-	-	-	-	5
4	-	1	-	-	-	1
5	1	-	-	-	-	1
6	3	-	-	-	-	3
7	4	-	-	-	-	4
8	4	-	-	-	-	4
9	3	-	-	2	-	33
10	2	-	-	-	-	2
Summe der Wertpunkte						78

Gruppe A 0 b ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	-	-	-	-	0
2	3	-	-	-	-	3
3	-	-	-	-	-	0
4	1	-	-	-	-	1
5	2	-	-	-	-	2
6	-	-	-	-	-	0
7	2	-	-	-	-	2
8	3	-	-	-	-	3
9	5	-	-	-	-	5
10	1	-	-	-	-	1
Summe der Wertpunkte						17

Gruppe B X a ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	2	-	-	3	-	17
2	2	-	-	-	-	2
3	3	-	-	-	-	3
4	3	-	-	-	-	3
5	5	-	-	-	-	5
6	-	1	-	1	-	22
7	5	-	-	2	-	35
8	3	-	-	-	-	3
9	2	-	-	-	-	2
10	-	1	-	-	-	7
Summe der Wertpunkte						129

Gruppe B X b ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	4	-	-	1	-	19
2	6	-	-	-	-	6
3	3	-	-	-	-	3
4	3	-	-	2	-	33
5	6	-	-	-	-	6
6	4	-	-	1	-	19
7	3	-	-	-	-	3
8	6	-	-	1	-	21
9	1	-	-	-	-	1
10	6	-	-	2	-	36
Summe der Wertpunkte						147

Gruppe B 3 a ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	6	-	-	-	-	6
2	6	-	-	-	-	6
3	-	-	-	-	-	0
4	4	-	-	-	-	4
5	4	-	-	-	-	4
6	2	-	-	-	-	2
7	3	-	-	-	-	3
8	2	-	-	-	-	2
9	-	1	-	-	-	7
10	3	-	-	-	-	3
Summe der Wertpunkte						37

Gruppe B 3 b ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	4	-	-	1	-	19
2	4	-	-	-	-	4
3	-	1	-	1	-	22
4	2	-	-	-	-	2
5	5	-	-	-	-	5
6	3	-	-	-	-	3
7	4	-	-	-	-	4
8	6	-	-	1	-	21
9	2	-	1	2	-	40
10	2	-	-	-	-	2
Summe der Wertpunkte						122

Gruppe C X a ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	5	-	1	-	-	13
2	-	-	-	-	-	0
3	5	-	-	-	-	5
4	-	-	-	-	-	0
5	2	-	-	-	-	2
6	4	-	-	1	-	19
7	3	-	-	-	-	3
8	5	-	1	-	-	13
9	-	1	-	-	-	7
10	1	-	-	-	-	1
Summe der Wertpunkte						63

Gruppe C 3 a ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	5	-	-	-	-	5
2	2	-	-	-	-	2
3	4	-	-	-	-	4
4	2	-	-	-	-	2
5	6	-	-	-	-	6
6	-	-	-	-	-	0
7	3	-	-	-	-	3
8	1	-	-	-	-	1
9	2	-	-	-	-	2
10	-	-	-	-	-	0
Summe der Wertpunkte						25

Gruppe C 3 b ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	-	-	-	-	0
2	6	-	-	-	-	6
3	-	-	-	-	-	0
4	3	-	-	-	-	3
5	2	-	-	-	-	2
6	3	-	-	-	-	3
7	2	-	-	1	-	17
8	3	-	-	-	-	3
9	2	-	-	-	-	2
10	1	-	-	-	-	1
Summe der Wertpunkte						37

Gruppe D X a ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	-	-	-	-	0
2	-	-	-	-	-	0
3	1	-	-	-	-	1
4	3	-	-	-	-	3
5	-	-	-	-	-	0
6	1	-	-	-	-	1
7	-	-	-	-	-	0
8	1	-	-	-	-	1
9	1	-	-	-	-	1
10	2	-	-	-	-	2
Summe der Wertpunkte						9

Gruppe D X b ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	3	-	-	-	-	3
2	1	-	-	1	-	16
3	1	-	-	-	-	1
4	2	-	-	-	-	2
5	1	-	-	-	-	1
6	-	-	-	-	-	0
7	1	-	-	-	-	1
8	1	-	-	-	-	1
9	-	-	-	-	-	0
10	1	-	-	-	-	1
Summe der Wertpunkte						26

Gruppe D 3 a ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	6	-	-	1	1	41
2	1	-	1	-	-	9
3	2	-	-	-	-	2
4	-	1	-	-	-	7
5	5	-	-	1	-	20
6	1	-	-	-	-	1
7	3	-	-	-	-	3
8	5	-	-	-	-	5
9	2	-	-	-	-	2
10	1	-	-	-	-	1
Summe der Wertpunkte						91

Gruppe D 3 b ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	4	-	-	-	-	4
2	-	-	-	1	-	15
3	1	-	-	-	-	1
4	2	-	-	-	-	2
5	3	-	-	-	-	3
6	3	-	-	-	-	3
7	1	-	-	1	-	16
8	-	-	-	-	-	0
9	-	-	-	-	-	0
10	2	-	-	-	-	2
Summe der Wertpunkte						46

Ergebnisse des subakuten Versuchs:

Gruppe E 2	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	-	-	-	-	0
2	-	-	-	-	-	0
3	-	-	-	-	-	0
4	-	-	-	-	-	0
5	-	-	-	-	-	0
6	-	-	-	-	-	0
Summe der Wertpunkte						0

Gruppe E 1 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	2	-	-	1	-	17
2	5	-	-	-	-	5
3	2	-	-	1	-	17
4	-	-	-	-	-	0
5	6	-	-	1	-	21
6	6	-	-	-	-	6
7	1	-	-	-	-	1
8	4	-	-	-	-	4
9	2	-	-	-	-	2
10	5	-	-	-	-	5
Summe der Wertpunkte						78

Gruppe E 1 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	4	-	-	-	-	4
2	-	1	-	1	-	22
3	1	-	-	-	-	1
4	2	-	-	-	-	2
5	-	-	-	-	-	0
6	-	1	1	1	-	30
7	3	-	-	-	-	3
8	-	-	-	-	-	0
9	4	-	-	2	-	34
10	5	-	-	-	-	5
Summe der Wertpunkte						101

Gruppe E 2 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	3	-	-	-	-	3
2	-	-	-	-	-	0
3	4	-	-	-	-	4
4	6	-	-	-	-	6
5	-	-	-	1	-	15
6	-	-	1	-	-	8
7	5	-	-	-	-	5
8	6	-	-	1	-	21
9	2	-	-	-	-	2
10	1	-	-	-	-	1
Summe der Wertpunkte						65

Gruppe E 2 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	6	-	-	-	-	6
2	6	-	-	-	-	6
3	6	-	-	-	-	6
4	6	-	-	-	-	6
5	-	1	-	1	-	22
6	4	-	-	2	-	34
7	4	-	1	-	-	12
8	6	-	-	-	-	6
9	-	-	-	-	-	0
10	-	1	-	1	-	22
Summe der Wertpunkte						120

Gruppe E 3 a ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	3	-	-	-	-	3
2	1	-	-	-	-	1
3	6	-	-	1	-	21
4	2	-	-	-	-	2
5	1	-	-	-	-	1
6	-	1	-	-	-	7
7	-	1	-	-	-	7
8	1	-	-	-	-	1
9	-	1	1	-	-	15
Summe der Wertpunkte						58

Gruppe E 3 b ⁺	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	3	-	-	-	-	3
2	1	-	-	-	-	1
3	5	-	-	-	-	5
4	1	-	-	-	-	1
5	3	-	-	-	-	3
6	2	-	-	-	-	2
7	2	-	-	-	-	2
8	5	-	-	-	-	5
9	3	-	-	-	-	3
10	2	-	-	-	-	2
Summe der Wertpunkte						27

Ergebnisse des chronischen Versuchs:

Gruppe F 1 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	1	-	-	-	7
2	5	-	-	-	-	5
3	5	-	-	2	-	35
4	-	1	-	-	-	7
5	-	1	-	-	-	7
6	6	-	-	-	-	6
7	2	-	-	1	-	17
8	-	1	-	1	-	22
9	1	-	-	-	-	1
10	-	1	-	1	-	22
Summe der Wertpunkte						129

Gruppe F 1 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	4	-	-	-	-	4
2	-	1	-	1	-	22
3	-	-	-	-	-	0
4	2	-	2	1	1	53
5	6	-	-	1	-	21
6	-	1	-	3	-	52
7	-	1	2	1	-	38
8	5	-	-	1	1	40
9	5	-	-	-	-	5
10	-	1	1	-	-	15
Summe der Wertpunkte						250

Gruppe G o a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	1	-	-	-	-	1
2	-	-	-	-	-	0
3	-	-	-	-	-	0
4	-	-	-	-	-	0
5	1	-	-	-	-	1
6	2	-	-	-	-	2
7	2	-	-	-	-	2
8	1	-	-	-	-	1
9	2	-	-	1	-	17
10	-	-	-	-	-	0
Summe der Wertpunkte						24

Gruppe G x a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	4	-	-	-	-	4
2	-	-	1	-	-	8
3	3	-	-	-	-	3
4	3	-	-	-	-	3
5	1	-	-	-	-	1
6	4	-	-	-	-	4
7	-	-	-	-	-	0
8	-	1	-	2	1	57
9	2	-	-	-	-	2
10	5	-	-	-	-	5
Summe der Wertpunkte						87

Gruppe G 1	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	1	-	-	-	-	1
2	4	-	-	-	-	4
3	4	-	-	-	-	4
4	-	1	-	-	-	7
5	2	-	-	-	-	2
6	5	-	-	-	-	5
Summe der Wertpunkte						23

Gruppe G 1 a	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	1	-	2	-	37
2	5	-	-	4	-	60
3	-	-	-	-	-	0
4	-	1	1	-	-	15
5	5	-	-	2	-	35
6	-	1	-	6	-	60
Summe der Wertpunkte						207

Gruppe G 1 b	a	b	c	d	e	Wertpunkte
1	-	1	-	2	-	37
2	-	1	-	2	-	37
3	-	1	-	1	-	22
4	4	-	-	4	1	60
5	-	1	-	2	-	37
6	4	-	-	2	-	34
7	6	-	-	3	-	51
8	-	1	1	2	-	45
Summe der Wertpunkte						323

VI. Schrifttum

- ARABEHETY, J. T., H. DOLCINI and S. J. GRAY: Sympathetic influences on circulation of the gastric mucosa of the rat. *Amer. J. Physiol.* 197 (1959) 915-922
- BECK, I. T., H. W. FLETCHER, R. D. McKENNA and H. GRIFF: Effect of small and massive doses of prednisone on gastric secretory activity. *Gastroenterology* 38 (1960) 740-749
- BEICKERT, A.: Glukokortikoidtherapie unserer Krankheiten. 3. Aufl. VEB Gustav-Fischer-Verlag, Jena (1968)
- BLUM, J. E. und A. HORLMANN: Zur Beeinflussung der durch Immobilisation ausgelösten Magenulcera durch Psychopharmaka: Verstärkung der Schutzwirkung von Amitriptylin durch Chlordiazepoxid. *Med. Pharmacol. exp.* 15 (1966) 615-617
- BONFILS, S., G. LIEFOOGHE, G. ROSSI et A. LAMBLING: L'ulcère de contrainte du Rat blanc. Modifications de la fréquence lésionnelle par différents procédés opératoires et pharmacodynamiques. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 151 (1957) 1149-1150
- BONFILS, S., J.-P. HARDOUIN, G. ROSSI, Cl. RICHIR et A. LAMBLING: Les Ulcérations Gastriques Provoquées chez le Rat blanc par la Cortisone et la Delta-Cortisone. *Arch. Mal. App. Digestif.* 46 (1957) 385-399
- BRODIE, D. A. and H. M. HANSON: A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology* 38 (1960) 353-360
- BRODIE, D. A.: Ulceration of the stomach produced by restraint in rats. *Gastroenterology* 43 (1962) 107-109
- BRODIE, D. A., R. W. MARSHALL and O. M. MORENO: Effect of restraint on gastric acidity in the rat. *Amer. J. Physiol.* 202 (1962) 812-814
- BRODIE, D. A., R. W. MARSHALL and O. M. MORENO: The effect of ulcerogenic drugs on gastric acidity in the rat with chronic fistula. *Gastroenterology* 43 (1962) 675-679
- BRODIE, D. A. and K. F. HOOKE: The effect of Vasoactive Agents on Stress-Induced Gastric Hemorrhage in the Rat. *Digestion* 4 (1971) 193-204

- CARBONE, J. V., D. LIEBOWITZ and P. H. FORSHAM: Suppression of Prednisone-Induced Gastric Hypersecretion by an Anticholinergic Drug. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 94 (1957) 293-294
- CHAIKOF, L., W. H. JANKE, P. C. PESAROS, J. L. PONKA and B. E. BRUSH: Effects of Prednisone and Corticotropin on Gastric Secretion. Arch. Surg. 83 (1961) 31-41
- DENKÖ, C. W.: The effect of Hydrocortisone and Cortisone on Fixation of S^{35} in the stomach. J. Lab. Clin. Med. 51 (1958) 174-177
- DETTMER, N., E. SCHMID und J. EL-HAMALAWI: Der Einfluß von Prednisolon und Oxyphenbutazon auf die Ultrastruktur der menschlichen Magenschleimhaut. Z. Gastroenterologie 11 (1973) 85-94
- DUMKE, K., G. GROSSE, F. NIEDOBITEK und E. SCHMID: Tierexperimentelle Untersuchungen zur kombinierten ulzerogenen Wirkung von Alkohol und Stress bei der Ratte. Z. Gastroenterol. 13 (1975) 334
- ENGEL, F. L.: Addison's disease and peptic ulcer. J. clin. Endocr. 15 (1955) 1300-1307
- EVERT, G., F. NIEDOBITEK und E. SCHMID: Ulcerogene Kombinationseffekte von emotionalem Stress und Koffein bzw. Bohnenkaffee im Tierversuch. Z. Gastroenterol. 9 (1971) 94-100
- GERETY, D. C. and P. H. GUTH: Restraint-Induced Gastric Erosions. Role and Acid Back Diffusion. Dig. Dis. 17 (1972) 1012-1018
- GLICK, D., D. von REDLICH, S. LEVINE and L. JONES: Effect of adrenal stimulation on histamine in the rat stomach. Gastroenterology 51 (1966) 18-23
- GOKSEN, Y. and J. D. HARDY: Gastric Mucoproteins in Dogs and Man. Amer. J. Surg. 113 (1967) 204-209
- GOLDMAN, H. and S. B. ROSOFF: Pathogenesis of Acute Gastric Stress Ulcers. Amer. J. Path. 52 (1968) 227
- GRABNER, W.: Zur Schockbehandlung mit Kortikoiden. Klinikarzt 4, 6 (1975) 215-223
- GRABNER, W.: Nebenwirkungen der Glukokortikoide bei hochdosierter Langzeitbehandlung. Fortschr. Med. 90 (1972) 665-666

- GRAY, S. J., J. A. BENSON, R. W. REIFFENSTEIN and H. M. SPIRO: Chronic Stress and peptic ulcer. I. Effect of Corticotropin (ACTH) and Cortisone on gastric secretion. J. A. M. A. 147 (1951) 1529
- GRAY, S. J., C. RAMSEY, R. W. REIFENSTEIN and J. A. BENSON: The significance of hormonal factors in the pathogenesis of peptic ulcer. Gastroenterology 25 (1953) 156-172
- GRAY, S. J., C. G. RAMSEY and G. W. THORN: Adrenal influences on the stomach: Peptic ulcer in Addison's disease during Adrenal Steroid Therapy. Am. Int. Med. 45 (1956) 73-87
- GUTH, P. H. and P. HALL: Microcirculatory and mast cell changes in Restraint-Induced Gastric ulcer. Gastroenterology 50 (1966) 562-570
- HAOT, J. et E. H. BETZ: Influence de quelques corticostéroïdes sur l'évolution de l'ulcère radiologique de l'estomac. Path. europ. (Büssel) 1 (1966) 155-177
- HILBISH, T. F. and R. L. BLACK: X-Ray Manifestations of Peptic Ulceration During Corticosteroid Therapy of Rheumatoid Arthritis. Arch. Int. Med. 101 (1958) 932-942
- HIRSCHOWITZ, B. I., D. H. P. STREETEN, H. M. POLLARD and H. A. BOLDT: Role of gastric secretions in activation of peptic ulcers by Corticotropin (ACTH). J. A. M. A. 158 (1955) 27-32
- HOLLANDER, F.: The two-component mucous barrier. A. M. A. Arch. Int. Med. 93 (1954) 107-120
- INGLE, D. J., M. C. PRESTRUD and J. E. NEZAMIS: Effects of administering large doses of Cortisone Acetate to Normal Rats. Amer. J. Physiol. 166 (1951) 171-175
- KIRSNER, J. B. and H. FORD: Gastric secretory stimulation: Effects of Phenylbutazone, Histalog, ACTH, Adrenal Steroids, and Reserpine in man. J. Lab. Clin. Med. 48 (1956) 824-825
- KIRSNER, J. B.: Drug-Induced Peptic Ulcer. Ann. Intern. Med. 47 (1957) 666-699
- KLEIN, H. J., Th. GHEORGHIU, G. HÜBNER und M. EDER: Zur Pathogenese stressbedingter Magenulcera. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 352 (1971) 195-208

- KOLLER, M. Erzeugung von experimentellen Magen-Ulcera in Ratten durch Cortison. *Arzneim.-Forsch.* 10 (1960) 1033-1034
- KOWALEWSKI, K. and W. A. STRUTZ: Uptake of radiosulphate by the gastric tissue and gastric secretion in cortisone treated Shay rats. *Acta endocr.* 31 (1959) 107-112
- KOWALEWSKI, K.: Effect of Certain Androgenic Steroids and Cortisone on Gastric Ulcerogenesis in Fasting Rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 101 (1959) 147-150
- KUBO, T.: Experimental production of chronic ulcer in the glandular stomach of mice by administration of Cortisone combined with fasting. *Acta path. jap.* 18 (1968) 227-237
- LEVRAT, M. et R. LAMBERT: Ulcères médicamenteux chez le rat. *Gastroenterologia* 91 (1959) 182-198
- LINDNER, J.: Zur Physiologie und Pathologie der Schleimbildung des Darmes. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 53 Tagung, Mainz 1969
- LUDWIG, W. M. and M. LIPKIN: Biochemical and Cytological alterations in gastric mucosa of Guinea Pigs under Restraint stress. *Gastroenterology* 56 (1969) 895-902
- MELTZER, L. E., A. A. BOCKMAN, W. KANENSON and A. COHEN: The incidence of peptic ulcer among patients on long term prednisone therapy. *Gastroenterology* 35 (1958) 351-356
- MENGUY, R. and Y. F. MASTERS: Effect of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrum of dogs: pathogenesis of steroid ulcer. *Surgery* 54 (1963) 19-28
- MÖLLER, E., R. SAILER und K. KREMER: Das akute gastro-duodenale Stress-Ulkus in der Chirurgie. *Dtsch. med. Wschr.* 92 (1967) 516-522
- PLAINOS, T. C. and A. J. PHILIPPU: The effect of prednisone (Meticorten) on Gastric secretion and urine and uropepsin excretion in the dog. *Gastroenterology* 35 (1958) 183-189
- PLAINOS, T. C., G. K. NIKITOPULU and P. K. VUKYDIS: The effect of triamcinolone and dexamethasone on gastric secretion and excretion of uropepsin tested in dogs. *Gastroenterology* 43 (1962) 448-456
- RAUSCH-STROOMANN, J.-G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage des Steroidulcus. *Z. ges. exp. Med.* 139 (1965) 566-573

- RITCHIE, W. P., R. R. ROTH and R. P. FISCHER: Studies on the pathogenesis of "stress ulcer": Effect of hemorrhage, transfusion, and vagotomy in the restrained rat. *Surgery* 71 (1971) 445-451
- ROBBINS, R., F. IDJADI, W. M. STAHL and G. ESSIET: Studies of Gastric Secretion in Stressed Patients. *Ann. Surg.* 175 (1972) 555-562
- ROBERT, A. and J. E. NEZAMIS: Effect of Prednisolone on Gastric Mucus Content and on Ulcer Formation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 114 (1963) 545-550
- ROBERT, A. and J. E. NEZAMIS: Histopathology of Steroid-Induced Ulcers. *Arch. Path.* 77 (1964) 407-423
- ROBERT, A., J. P. PHILLIPS and J. E. NEZAMIS: Production, by Restraint, of gastric ulcers and of hydrothorax in the rat. *Gastroenterology* 51 (1966) 75-81
- ROSSI, G., S. BONFILS, F. LIEFFOGH et A. LAMBLING: Technique nouvelle pour produire des ulcérations gastriques chez le Rat blanc l'ulcère de contrainte. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 150 (1956) 2124-2126
- SACHS, L.: *Angewandte Statistik*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 4. Auflage 1974
- SANDWEISS, D. J.: Effects of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) and of cortisone on peptic ulcer. I. Clinical Review. *Gastroenterology* 27 (1954) 604-616
- SCHELLERER, W.: The Role of Mucosal Blood Flow in the Pathogenesis of Stress Ulcers. *Acta Hepato-Gastroenterol.* 21 (1974) 138-141
- SCHNOY, N., J. DRÖSZUS, F. NIEDOBITEK und E. SCHMID: Die Wirkung einmaliger und wiederholter Nikotineingaben auf die Magenschleimhaut der Ratte im Immobilisationsstress. *Z. Gastroenterol.* 13 (1975) 445
- SCHUMPELICK, C. und U. PASCHEN: Vergleich der protektiven Wirkung von Diazepam und Vagotomie auf das Stressulcus der Ratte. *Arzneim.-Forsch.* 24 (1974) 176-179
- SELYE, H.: Das allgemeine Adaptionssyndrom als Grundlage für eine einheitliche Theorie der Medizin. *Dtsch. med. Wschr.* 76 (1951) 965

- SKILLMAN, J. J. and W. SILEN: Acute Gastroduodenal "Stress" Ulceration: Barrier disruption of varied Pathogenesis. *Gastroenterology* 59 (1970) 478-482
- SKILLMAN, J. J. and W. SILEN: Stress ulcers. *LANCET* (1972) 1303-1306
- SKORYNA, S. C., D. B. WEBSTER and D. S. KAHN: A new method of production of experimental gastric ulcer: The effects of hormonal factors on healing. *Gastroenterology* 34 (1958) 1
- SPIRO, H. M. and S. S. MILLES: Clinical and Physiologic implications of the steroid-induced peptic ulcer. *New England J. Med.* 263 (1960) 286-294
- STEMPIEN, S. J. and A. DAGRAZI: The histamine response of the gastric mucosa in a patient with Adrenal insufficiency: Effect of cortisone administration. *Gastroenterology* 27 (1954) 358-362
- SUN, D. C. H. and F. HOLLANDER: Prolonged administration of Corticotropin on Gastric Mucus Secretion in the Dog. *Gastroenterology* 50 (1966) 872
- VANAMEE, P., S. J. WINAWER, P. SHERLOCK, M. SONENBERG and M. LIPKIN: Decreased Incidence of Restraint-Stress Induced Gastric Erosions in Rats Treated with Bovine Growth Hormone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 135 (1970) 259-262
- WELBOURN, R. B. and C. F. CODE: Effects of cortisone and of Adrenalectomy on Secretion of Gastric acid and on Occurrence of Gastric Ulceration in the Pylorus-Ligated Rat. *Gastroenterology* 23 (1953) 356-362
- WENDENBURG, H.-H.: Häufigkeit und Symptomatologie der Magen- und Duodenalulcera während der Corticoidmedikation. *Gastroenterologia* 107 (1967) 283-293
- WHITTAKER, D. K. and T. R. WILSON: The Effect of Age and Strain Differences on the Incidence of Restraint-Induced Oral and Gastric Ulcers in Three Strains of Rats. *J. Dew. Res.* 51 (1972) 619-625

Herrn Professor Dr. med. F. Niedobitek danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für seine Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Dr. med. K. Donhuijsen und Dr. med. H. Al-Abadi bin ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche dankbar.

Mein Dank gilt auch Frau Margit Jourdan und Frau Linda Maznain für die technische Assistenz.

Lebenslauf

Am 14. April 1941 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Hans Dumke und seiner Ehefrau Margarete geb. Sandvoss in Braunschweig geboren.

Von 1947 bis 1952 besuchte ich die Volksschule Westwall in Korbach. Von 1952 bis 1961 besuchte ich den altsprachlichen Zweig der dortigen Alten Landesschule, an der ich 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1961 begann ich an der Phillips-Universität in Marburg das Medizinstudium. Im Wintersemester 1961/62 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommersemester 1963 die ärztliche Vorprüfung ab. Die ersten beiden klinischen Semester studierte ich in Innsbruck und Hamburg, die letzten Semester wieder in Marburg. Hier legte ich am 31. Januar 1967 das medizinische Staatsexamen ab.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich in Marburg, Regensburg und Korbach ab und erhielt am 6. Mai 1969 meine Approbation als Arzt.

Meine Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe erhielt ich an den Knappschaftskrankenhäusern in Essen-Steele und Bottrop.

Ich bin seit dem 1. August 1975 als Oberarzt bei Dr. med. Hans-Karl Kraft, Frauenarzt in Ibbenbüren, tätig.

